Capítulo 21
Inmunodeficiencias

Nora Hilda Segura Méndez • Eunice López Rocha
• Arturo Gaspar López

Introducción

Contenido del capítulo

Las inmunodeficiencias primarias son desórdenes hereditarios de la función del sistema inmunológico que predisponen a quienes las padecen a sufrir mayor número de infecciones y con más intensidad, y alteraciones en la regulación del sistema inmunológico que producen enfermedades autoinmunes y malignidad. A la fecha se han identificado más de 200 desórdenes genéticos de este tipo.

Las inmunodeficiencias primarias tienen una frecuencia de uno por cada 2 000 nacidos vivos. La Organización Mundial de la Salud y el Comité de Expertos en Autoinmunidades Primarias de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas han propuesto una clasificación que facilita el abordaje. Las inmunodeficiencias primarias están agrupadas en ocho categorías basadas en el principal mecanismo inmunológico alterado; si hay más de un mecanismo involucrado, dichas enfermedades pueden aparecer en más de una categoría. Las categorías incluyen los defectos de inmunidad específica, que son subdivididos en deficiencias predominantemente humorales o de anticuerpos; deficiencias celulares; deficiencias combinadas que afectan ambos mecanismos, humoral y celular; síndromes bien definidos con inmunodeficiencia; desórdenes autoinflamatorios; enfermedades de desregulación inmunológica; defectos congénitos de fagocitosis de número, función o ambos; defectos de la respuesta inmunológica innata, y defectos del complemento.

Inmunodeficiencias combinadas (linfocitos B y linfocitos T)

Inmunodeficiencia combinada grave

La inmunodeficiencia combinada grave (por sus siglas en inglés SCID) es una forma extrema de deficiencia de células T con o sin deficiencia de linfocitos B y algunas veces también con un número bajo de linfocitos NK. Por lo regular, se presenta en la infancia con cuadros de neumonía, diarrea crónica y fallas en el crecimiento. La incidencia es alrededor de

uno por cada 100 000 recién nacidos vivos y es más alta en regiones donde la consanguinidad es común.

Este grupo heterogéneo de desórdenes incluye: a) pacientes que tienen una aberración genética que suele presentarse con linfocitos T autólogos; b) *leaky* SCID causada por mutaciones hipomórficas en genes que causan SCID; c) síndromes multiorgánicos asociados con disfunción de linfocitos T, y d) disfunción de linfocitos T con un defecto genético aún desconocido.

La SCID se clasifica por las subclases de linfocitos afectados (linfocitos T, linfocitos B y células NK). Cerca de la mitad de los casos de SCID está ligada al cromosoma X, y se deben a mutaciones en el gen de la cadena γ del receptor de IL-2. El receptor de la IL-2 está compuesto por los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21 y es requerido para la señalización inducida por el ligando.

La causa más común de SCID autosómica recesiva son mutaciones en el gen de la adenosina deaminasa, lo cual provoca una deficiencia de dicha enzima. Esto representa casi 15% de los pacientes de SCID. La adenosina deaminasa (ADA) metaboliza deoxiadenosina, así como la ausencia de ADA provoca la acumulación tóxica de estas moléculas y la muerte de los linfocitos T, linfocitos B y células NK.

Los defectos en la cadena α del receptor de IL-7 (también conocido como CD127) comprenden cerca de 10% de todos los casos de SCID; es la tercera forma más común de este padecimiento. El receptor de IL-7 juega un papel importante en el desarrollo de linfocitos T.

Una mutación en el gen de Janus cinasa 3 (JAK3) es responsable de 6.5% de los casos de SCID. Las mutaciones en la activación de los genes recombinasa 1 y 2 (*RAG1* y *RAG2*) son la causa de cerca de 3% de los casos; traen como resultado el bloqueo del desarrollo de linfocitos B y T, que provoca la incapacidad para iniciar la recombinación del DNA variable, diversidad, regiones juntas y, después, la forma no funcional de los receptores de linfocitos B y T. Una mutación en Artemis o gen *1C* reparador de unión cruzada (DCLRE1C) resulta en una incapacidad para reparar DNA después de que se han hecho cortes por *RAG1* y *RAG2*; Artemis comprende sólo alrededor de 1% de los casos de SCID (Tabla 21-1).

Las mutaciones hipomórficas en genes que causan SCID pueden ocasionar síndrome de Omenn (también conocido como *leaky* SCID, ya que su cuadro clínico es distinto de la forma clásica de SCID); se trata de una enfermedad cutánea intensa (eritrodermia, descamación y dermatitis), linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y niveles de IgE elevados. Este cuadro clínico es secundario a la expansión de linfocitos T autorreactivos oligoclonales, en especial tipo Th2.

Las manifestaciones clínicas clásicas de SCID son infecciones graves recurrentes, diarrea crónica y falla

Tabla 21-1. Mutaciones genéticas identificadas en inmunodeficiencia combinada grave definida por poblaciones de linfocitos

Población de linfocitos	Enfermedad	Gen	Porcentaje de casos
T-B+NK+	Deficiencia de cadena α de receptor de IL7 Deficiencia de CD3δ Deficiencia de CD3ε Deficiencia de CD3ζ Deficiencia de CD45 Deficiencia de ZAP70 Deficiencia de CD25 Deficiencia de coronina IA proteína reguladora de actina	IL7RA CD3D CD3E CD3Z PTPRC ZAP79 IL2RA CORO IA	10%
T-B+NK-	Deficiencia de cadena común γ Deficiencia de Janus cinasa 3	IL2RG JAK3	50% 6.5%
T-B-NK+	Deficiencia de gen 1 activador de recombinasa Deficiencia de gen 2 activador de recombinasa Deficiencia de Artemis Deficiencia de DNA ligasa IV Deficiencia de Cernnunos Deficiencia de la subunidad catalítica de la proteína cinasa DNA Deficiencia de adenosina deaminasa	RAG1 RAG2 DCLREIC LIG4 NHEJ PRDKC	3% 3%
T-B-NK-	Deficiencia de fosforilasa nucleósidos de purina Disgenesia reticular	ADA PNP AK2	15%

en el crecimiento. Los recién nacidos por lo general parecen normales, pero desarrollan diarrea, neumonía, otitis, sepsis e infecciones cutáneas durante los primeros meses de vida.

El trasplante de médula ósea es el tratamiento indicado, aunque resulta una urgencia pediátrica.

Inmunodeficiencias humorales

Deficiencia selectiva de IgA

La deficiencia selectiva de IgA es la inmunodeficiencia primaria más común; la incidencia es de uno por cada 300 a 600 nacidos vivos. La mayoría de los pacientes son clínicamente asintomáticos; cuando se presentan síntomas, los más comunes son infecciones sinopulmonares y gastrointestinales.

Al parecer la inmunodeficiencia se debe a una desregulación de la expresión de los genes de la respuesta inmunológica humoral; en algunos pacientes se restringe a subclase de IgA (IgA1 o IgA2).

Hay enfermedades asociadas con la deficiencia selectiva de IgA, en particular enfermedades autoinmunes; las alergias y la enfermedad celiaca son también más comunes en estos pacientes que en la población general. En varios pacientes se ha observado progresión a inmunodeficiencia común variable (CVID, del inglés *Common Variable Immunodeficiency*).

El diagnóstico definitivo se realiza cuando el paciente, femenino o masculino, rebasa los cuatro años de edad, presenta niveles de IgA sérica < 7 mg/dl (0.07 g/L), niveles IgG e IgM normales y se han descartado otras causas de hipogammaglobulinemia.

El tratamiento consta de antibiótico cuando hay infecciones agudas. El seguimiento se debe hacer a intervalos regulares para descartar la evolución a CVID, el desarrollo de autoinmunidad o de neoplasia.

Deficiencia de subclases de IgG

La deficiencia de subclases de IgG es una enfermedad relativamente común y el factor hereditario es variable; se caracteriza por niveles de IgG total normales con la disminución de más de una subclase de IgG, lo que puede provocar un defecto grave en la respuesta inmunológica humoral. Se desconocen los defectos moleculares que producen el déficit de las subclases de IgG. Los pacientes suelen ser asintomáticos, aunque también pueden sufrir infecciones virales y bacterianas recurrentes. El cuadro clínico se relaciona con el tipo de déficit de subclase de IgG, según se explica en seguida.

El déficit de IgG1 es la subclase más abundante; su disminución se asocia con infecciones recurrentes y puede presentarse con disminución de otras subclases, como IgG3.

El déficit de IgG2 implica que la mayoría de los pacientes con disminución o ausencia de IgG2 tienen también deficiencia selectiva de IgA y pueden ser susceptibles a infecciones causadas por bacterias encapsuladas, como *H. influenzae* tipo B, *S. pneumoniae* o *N. meningitidis*.

El déficit de IgG3 en individuos sintomáticos se asocia normalmente con déficit de otras subclases de IgG.

El déficit de IgG4 es muy difícil de establecer, ya que esta subclase se encuentra en concentraciones muy pequeñas en individuos sanos.

Los criterios de la ESID (por sus siglas en inglés *European Society for Immunodeficiencies*) para establecer el diagnóstico de deficiencia de subclases de IgG es exponen a continuación.

Pacientes con infecciones recurrentes/graves que cumplan con lo siguiente:

a) Edad > 7 años.
b) Niveles normales de IgM e IgA y al menos dos subtipos de IgG debajo del percentil 5 para su edad.
c) Respuesta pobre a algunas vacunas.

El tratamiento es sintomático, se usan antibióticos de forma profiláctica. La terapia sustitutiva con inmunoglobulina intravenosa o subcutánea debe quedar restringida a aquellos pacientes con respuesta alterada a antígenos proteicos y polisacáridos con los que se les ha inmunizado.

El pronóstico por lo general es bueno. Se debe hacer un seguimiento periódico de los niveles de inmunoglobulinas y linfocitos para descartar la posible evolución a CVID.

Inmunodeficiencia ligada al cromosoma X (enfermedad de Bruton)

La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X fue la primera inmunodeficiencia primaria identificada en 1952 por Bruton. Se caracteriza por ausencia de linfocitos B en la sangre periférica y los órganos linfoides debido a un defecto molecular que imposibilita que sobrevivan. Afecta exclusivamente a varones. Su incidencia es de uno por cada 200 000 recién nacidos vivos masculinos; las mujeres son portadoras y no presentan manifestaciones clínicas.

Esta deficiencia se origina por una alteración en el gen *Btk* (gen que codifica la Bruton tirosina quinasa o btk) en el cromosoma Xq21.3-q22. La forma más frecuente es por defecto en la cadena μ, que está relacionada con la maduración y proliferación del linfocito B; la falta de actividad de esta proteína genera un bloqueo en la maduración a nivel del estadio de células pre-B.

En cuanto al cuadro clínico se presentan infecciones recurrentes de los 4 a los 6 meses de edad por bacterias encapsuladas; infecciones respiratorias como otitis, sinusitis, bronquitis y neumonía; infecciones gastrointestinales (diarrea bacteriana); infecciones cutáneas como impétigo, celulitis, abscesos o forúnculos; artritis crónica por ureaplasma o micoplasma; infecciones virales como meningoencefalitis por enterovirus (ecovirus o Coxsackie virus). También se presentan enfermedades autoinmunes como púrpura trombocitopénica autoinmune, neutropenia y artritis reumatoide. En el examen físico se observa la ausencia de ganglios linfáticos superficiales y tonsilas.

Se presenta linfopenia y neutropenia graves del 10 a 25% de los pacientes. Las inmunoglobulinas séricas son indetectables o están francamente disminuidas (la IgG por lo regular es menor de 200 mg/dl) y la IgA e IgM están ausentes o muy disminuidas (< 20 mg/dl), al igual que los linfocitos B en la sangre periférica (< 2%). La determinación de anticuerpos específicos en respuesta a vacunas como la 23 valente de neumococo (T independiente) está disminuida, y frente a la vacuna del tétanos (T dependiente) está normal o disminuida.

El diagnóstico definitivo se emite en pacientes masculinos con < 2% de linfocitos B $CD19^+$ y al menos uno de los siguientes parámetros: mutaciones del gen *BTK*; ausencia del RNAm de la proteína btk por *Northern blot* de neutrófilos o monocitos; ausencia de btk en monocitos o plaquetas; primos, tíos o sobrinos maternos con < 2% de linfocitos B $CD19^+$.

El tratamiento incluye el uso de antibióticos profilácticos y gammaglobulina a dosis sustitutivas; debe iniciarse entre los 10 y los 12 meses de edad; se administra gammaglobulina IV a dosis estándar de 400 mg/kg de peso cada 21 días o según las necesidades del paciente. Además, se administra gammaglobulina subcutánea a dosis de mantenimiento, 100 mg/kg peso/semana, tras una dosis inicial de ataque hasta alcanzar los niveles óptimos.

Inmunodeficiencia común variable

La inmunodeficiencia común variable es la más común, se caracteriza por bajos niveles de IgG, IgA y/o IgM, con una falla en la producción de anticuerpos específicos. La mayoría de los pacientes son diagnosticados entre los 20 y los 40 años de edad. La incidencia se estima en uno por cada 10 000 a 50 000. No hay predisposición de género.

Con base en los criterios de la Sociedad Europea y Americana de Inmunodeficiencias, el diagnóstico de CVID se sustenta en lo siguiente: pacientes femeninos o masculinos que presentan disminución de IgG de al menos dos desviaciones estándar debajo de la media para la edad, y de al menos una de IgM o IgA cualquier isotipo.

a) Inicio de la inmunodeficiencia a la edad de dos años o más.
b) Ausencia de isohemaglutininas y/o pobre respuesta de anticuerpos específicos a vacuna de polisacáridos.
c) Exclusión de otra causa de hipogammaglobulinemia.

En 20% de los pacientes se han descrito mutaciones en genes asociados con la diferenciación de linfocitos B:

a) Familia de receptores del TNF, que regulan supervivencia y homeostasis del linfocito B, como TACI, TNFRSF13B, BAFF-R y BCMA.
b) Familia CD28: ICOS (coestimulador inducible) sobre linfocitos T.
c) Complejo de coestimulación de linfocitos B: CD19, CD81, CD21 y CD20.

Los pacientes pueden ser clasificados en dos grupos; éstos abarcan sujetos con una historia de infecciones y aquellos que pueden tener infecciones pero, además, una variedad de condiciones inflamatorias y/o autoinmunes. Las condiciones autoinmunes pueden ser síndrome antifosfolípidos, diabetes mellitus, enfermedad inflamatoria intestinal, anemia perniciosa, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, uveítis, esclerosis múltiple, neutropenia, cirrosis biliar primaria, lupus eritematoso sistémico, enfermedad tiroidea autoinmune, vasculitis, psoriasis y vitíligo.

Los pacientes presentan infecciones recurrentes o crónicas, en particular sinusitis, otitis, bronquitis y neumonía ocasionadas por bacterias encapsuladas como *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae o Mycoplasma* spp. La morbimortalidad de los pacientes con CVID se debe a las secuelas de las infecciones recurrentes del tracto respiratorio, que incluyen sinusitis crónica, pérdida auditiva y bronquiectasias.

El tracto gastrointestinal es el segundo órgano involucrado en infecciones de 10 a 40% de los pacientes con CVID. Los patógenos que causan infección

gastrointestinal son *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Cryptosporidium parvum*, CMV, *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*, HBV y HCV. La enfermedad inflamatoria intestinal ocurre de 19 a 23% y causa diarrea crónica, pérdida de peso, esteatorrea y malabsorción. En la biopsia la mucosa gastrointestinal contiene linfocitos intraepiteliales; la hiperplasia nodular linfoide es común y puede dañar la absorción de nutrientes.

Las linfadenopatías (usualmente cervicales, mediastinales o abdominales) son comunes en los pacientes con CVID. La incidencia de esplenomegalia es de casi 30% en la mayoría de las series y puede ser masiva en algunos casos, lo cual parece ser una condición estable. La incidencia de linfoma y otras malignidades se incrementa; el linfoma de células B no Hodgkin es el más común.

El tratamiento incluye el reemplazo con gammaglobulina; la dosis inicial recomendada para reemplazo en inmunodeficiencias humorales incluye un bolo de 1 mg/kg seguido de una infusión mensual que inicia en 400 mg/kg, mientras que las infusiones de inmunoglobulina subcutánea suelen iniciar en 100 a 200 mg/kg/semana. En niños pequeños y lactantes se administran de 5 a 7 ml de inmunoglobulina subcutánea por sitio y son bien tolerados; en adultos el volumen por sitio es por lo general de 15 a 20 ml. Se ha reconocido la posibilidad de generar anticuerpos anti-IgA en pacientes en quienes coexiste una deficiencia de IgA, pero puede minimizarse con el uso de preparaciones bajas en IgA.

Los antibióticos están indicados como elección en la terapia de infecciones agudas; su administración continua como medida profiláctica está aprobada en pacientes con bronquiectasias o infecciones persistentes. Sin embargo, algunos autores sugieren que esta medida debe evitarse porque se incrementa el riesgo de infecciones con hongos y otros organismos resistentes.

Se debe realizar un tamizaje de manera regular en estos pacientes para diagnosticar posibles complicaciones; se recomienda usar programas de tamizaje para cáncer, específicos y ajustados a la edad, recomendados para el público en general y aplicados a los pacientes con CVID.

SÍNDROMES BIEN DEFINIDOS

Síndrome de Wiskott-Aldrich

En 1954 Robert Aldrich identificó la tríada clínica que distingue a este síndrome: eccema, infecciones recurrentes y trombocitopenia, con una transmisión ligada al cromosoma X.

La incidencia se estima en uno por cada 10 millones de recién nacidos vivos varones. Es una inmunodeficiencia primaria causada por defectos en la proteína que codifica el gen *WAS*, localizado en el brazo corto del cromosoma X (*locus* 11.23-11.22), que codifica para la proteína WASp (del inglés *Wiskott–Aldrich Syndrome Protein*). Ésta se expresa de manera selectiva en células hematopoyéticas y es un regulador clave del citoesqueleto y de la señalización de múltiples funciones celulares, en especial de la motilidad celular y la sinapsis inmunológica (Figura 21-1).

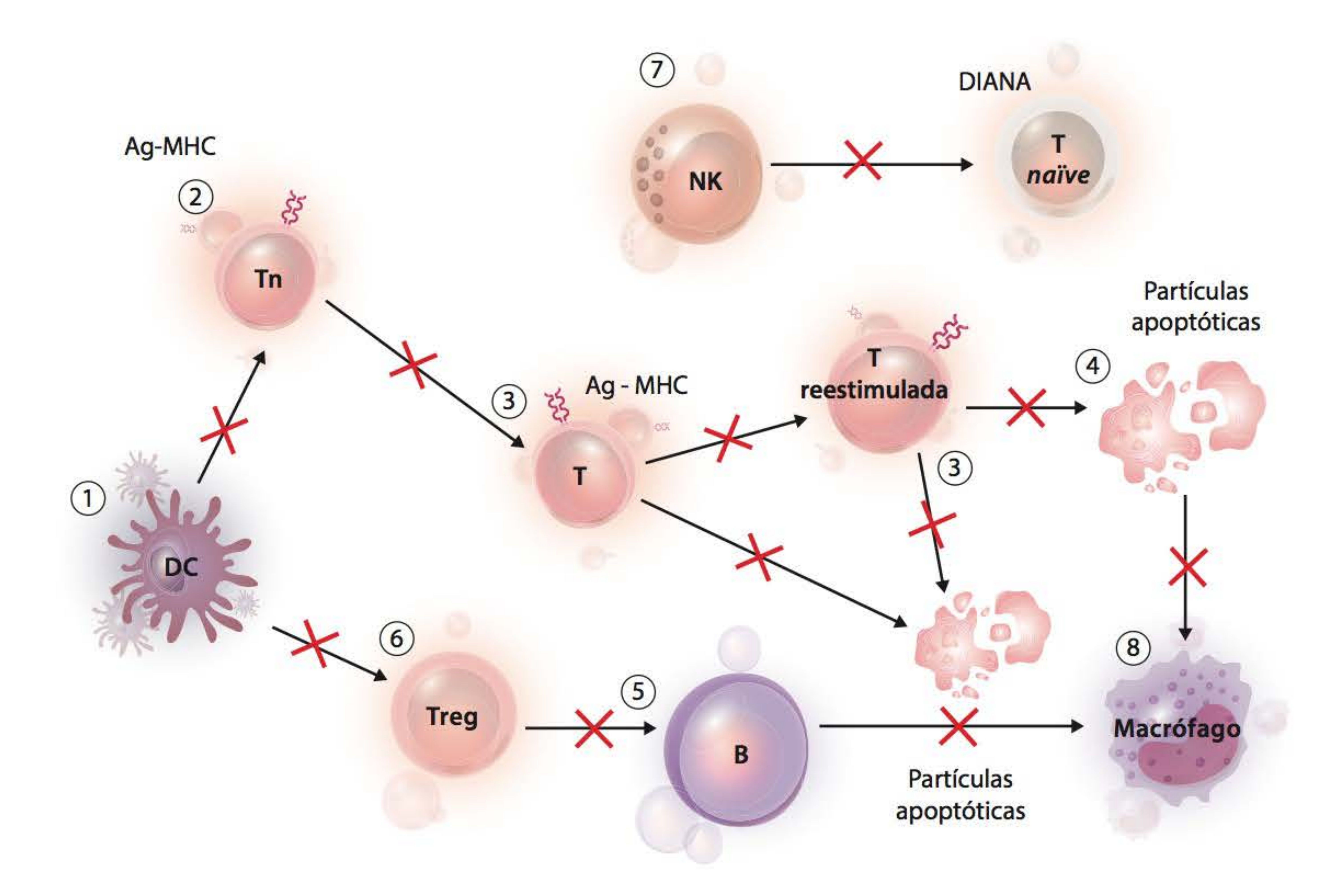
El síndrome de Wiskott-Aldrich se distingue por la presencia de trombocitopenia con plaquetas pequeñas, volumen plaquetario menor de siete femtolitros (fL), eccema e infecciones piógenas y oportunistas recurrentes, así como por provocar mayor riesgo de linfomas y autoinmunidad.

Las manifestaciones tempranas a menudo están presentes al nacer y consisten en petequias, hematomas, diarrea sanguinolenta y desarrollo de infecciones recurrentes, en particular otitis media purulenta (78%), neumonías (45%), neumonía por *P. jirovecii* (9%) y sinusitis (24%); además, se presentan infecciones por herpes simple (12%) y por *Candida* sp. en 10% de los casos. El eccema suele aparecer durante el primer año de vida. Las enfermedades autoinmunes son frecuentes hasta en 40% de los pacientes y cursan con anemia hemolítica, vasculitis y púrpura de Schönlein-Henoch.

Los niveles de IgM se encuentran disminuidos, los de IgG normales y los de IgE e IgA aumentados. Hay disminución de las isohemaglutininas y de la respuesta de anticuerpos específicos a Ag polisacáridos, lo mismo que de la respuesta a antígenos proteicos. En cuanto a la inmunidad celular, la respuesta proliferativa a mitógenos y células alogénicas también se encuentra disminuida. Las células NK presentan una marcada disminución de la concentración de F-actina en la sinapsis.

Asimismo, el diagnóstico definitivo considera pacientes masculinos con trombocitopenia congénita (< 70 000/mm^3 plaquetas), plaquetas pequeñas y al menos una de las siguientes condiciones: mutación de la proteína WASp; ausencia de mRNA de WASp en el análisis de linfocitos por *Nothern blot*; ausencia de WASp en los linfocitos; primos maternos, tíos o sobrinos con plaquetas pequeñas y trombocitopenia (Figura 21-2).

El tratamiento definitivo es el trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas, aunque la terapia génica con vectores lentivirales también se ha implementado con éxito. Se administran antibióticos profilácticos contra *P. jirovecii*, así como gammaglobulina a dosis sustitutivas. Las transfusiones se consideran en casos graves; éstas deben ser CMV negativas e irradiadas.



1. Formación de podosomas y migración
2. Formación de sinapsis inmunológica y activación de T
3. Promoción de la secreción de citocinas que activan CT
4. Promoción de muerte celular y secreción de gránulos por FASL
5. Migración, adhesión y formación de centros germinales de Linfocitos T
6. Promoción de la homeostasis de células Treg
7. Promoción de citotoxicidad de NK
8. Promoción de la fagocitosis por macrófagos

Figura 21-1. Procesos celulares que se afectan en el Síndrome de Wiskott-Aldrich
Las mutaciones en la Proteína del Sindrome de Wiskott-Aldrich (WASp) afectan con mayor intensidad a los trombocitos (plaquetas), la formación de factores de crecimiento y las células del sistema inmunológico.

Las principales causas de muerte en estos pacientes son hemorragias, infecciones y neoplasias malignas asociadas con el virus Epstein-Bar (EBV).

Ataxia telangiectasia

La ataxia telangiectasia es una enfermedad neurodegenerativa progresiva de transmisión autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen de la ataxia telangiectasia mutado (ATM), que se localiza en el *locus* 11q22-23. Da lugar a deficiencias en la expresión de la proteína de la ataxia telangiectasia mutada (ATM), que se encuentra presente sobre todo en el núcleo celular; las células progenitoras neuronales en división constituyen el ejemplo de su máxima expresión.

Se ha demostrado que la proteína ATM está implicada en funciones muy importantes, como la transducción de señales mitóticas, la condensación del cromosoma, la recombinación meiótica, lo mismo que en la reparación y la regulación de los puntos de control del ciclo celular en respuesta a diferentes estímulos no inflamatorios de daño celular, entre éstos el bloqueo de la replicación del DNA, la ruptura de su doble hélice, así como la acción de radiaciones ionizantes.

Esta inmunodeficiencia se presenta con ataxia cerebelosa, telangiectasias oculocutáneas e infecciones recurrentes, como otitis y neumonías.

Una de sus características importantes es la hipersensibilidad a las radiaciones ionizantes y la falla en los mecanismos normales para la reparación del DNA, responsables de rupturas cromosómicas que involucran en particular a los genes que codifican para los receptores del antígeno en el linfocito T y las inmunoglobulinas de superficie en los linfocitos B.

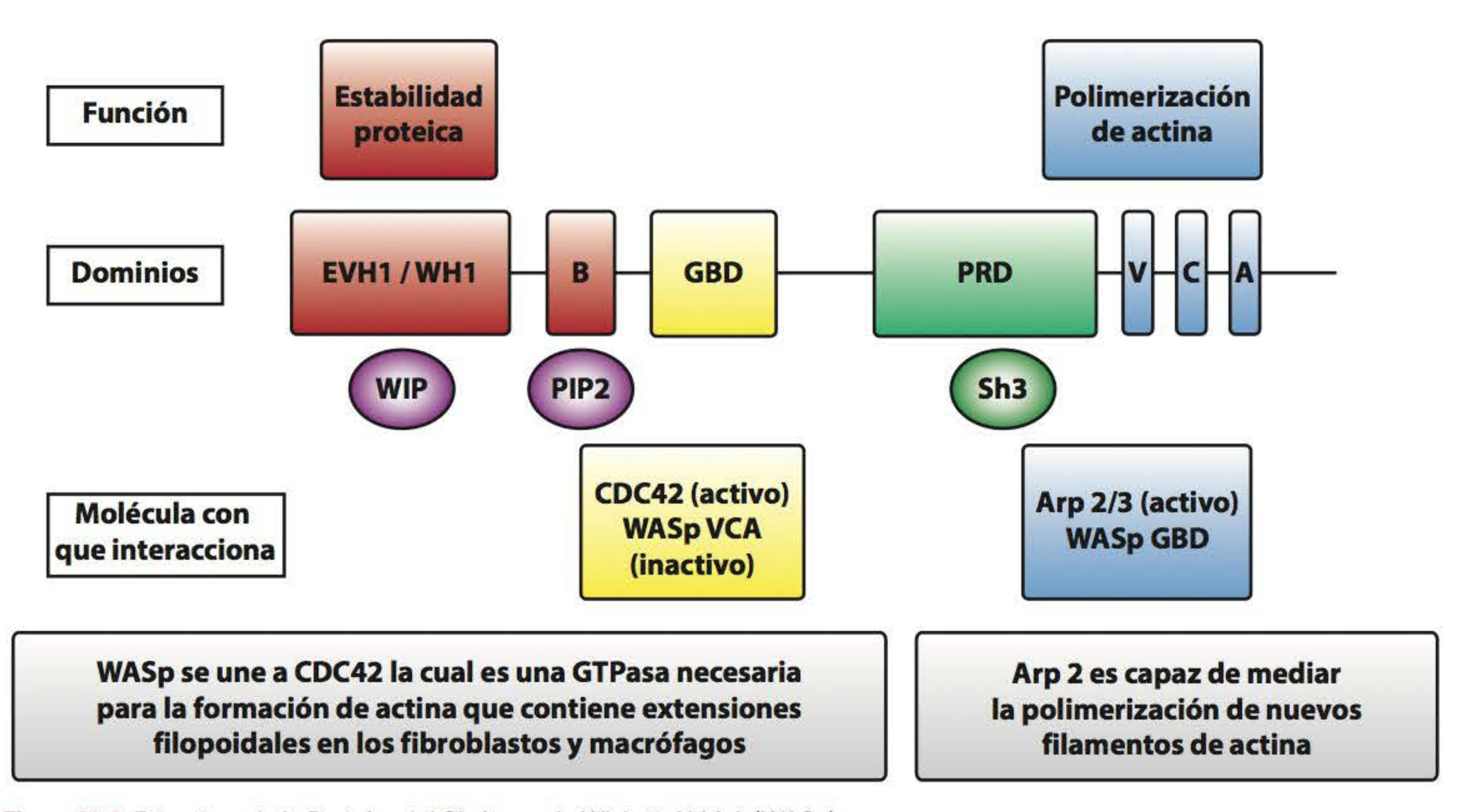


Figura 21-2. Estructura de la Proteína del Síndrome de Wiskott-Aldrich (WASp)
Se considera que la WASp cumple un papel esencial en la señalización y la conformación de la estructura celular. Se expresa primordialmente en las células hematopoyéticas.

La ataxia suele hacerse evidente cuando el niño comienza a caminar y mantiene un curso progresivo; hacia los 10 a 12 años de edad puede resultar incapacitante. Las telangiectasias aparecen a edades variables, por lo general antes de los 5 años de edad (entre los 3 y 6) en la conjuntiva bulbar y/o los pabellones auriculares, el dorso de la nariz y las superficies expuestas de las extremidades. Las infecciones sinopulmonares recurrentes aparecen en 80% de los pacientes. En más de 50% de los pacientes se desarrollan enfermedades neoplásicas sobre todo del sistema linforreticular, como leucemias y linfomas; también se han reportado seminoma testicular y carcinoma mucoepidermoide de la glándula parótida. Es característico encontrar la alfafeto proteína elevada en 95% de los casos.

El pronóstico es desfavorable; los pacientes suelen fallecer en la segunda década de la vida por complicaciones pulmonares o enfermedad linfoproliferativa (Figura 21-3).

Síndrome de hiper-IgE

El síndrome de hiper-IgE, o síndrome de Job, es una inmunodeficiencia primaria de fagocitos que se manifiesta con abscesos recurrentes por *S. aureus*, neumonías de repetición con formación de neumatoceles y concentraciones séricas de inmunoglobulina E mayores a 2 000 UI/ml. Se han descrito las variedades dominante y recesiva.

La prevalencia estimada es de < 1 por cada millón de recién nacidos vivos. De 60 a 70% de los casos son herencia autosómica dominante. En pacientes con síndrome de hiper-IgE autosómico dominante se propuso hace poco que el origen puede ser una deficiencia en la producción de IFN-γ, secundario a una mutación de STAT3. Por ello, no puede inhibirse la producción de IgE, lo que genera un incremento de la misma y altera la actividad de las células mononucleares; además, dado que el IFN-γ es el principal activador de los neutrófilos, la supervivencia y acción de esta línea celular se encuentra alterada.

Los pacientes presentan dermatitis pruriginosa en los primeros días o semanas de vida, infecciones de piel que no son superficiales como en los atópicos sino profundas (abscesos o forúnculos). El fenotipo facial es tosco; asimetría facial con frente prominente, ojos hundidos, puente nasal ancho, punta nasal carnosa y prognatismo leve. También se presenta aplastamiento de las vértebras lumbosacras en adultos o niños mayores, osteoporosis y fracturas óseas, escoliosis, retención de dentición primaria, hiperextensibilidad de las articulaciones, eccema crónico e infecciones recurrentes de inicio en la infancia que afectan la piel y los pulmones. Las bacterias aisladas con mayor frecuencia son *S. aureus*, *S. pneumoniae*,

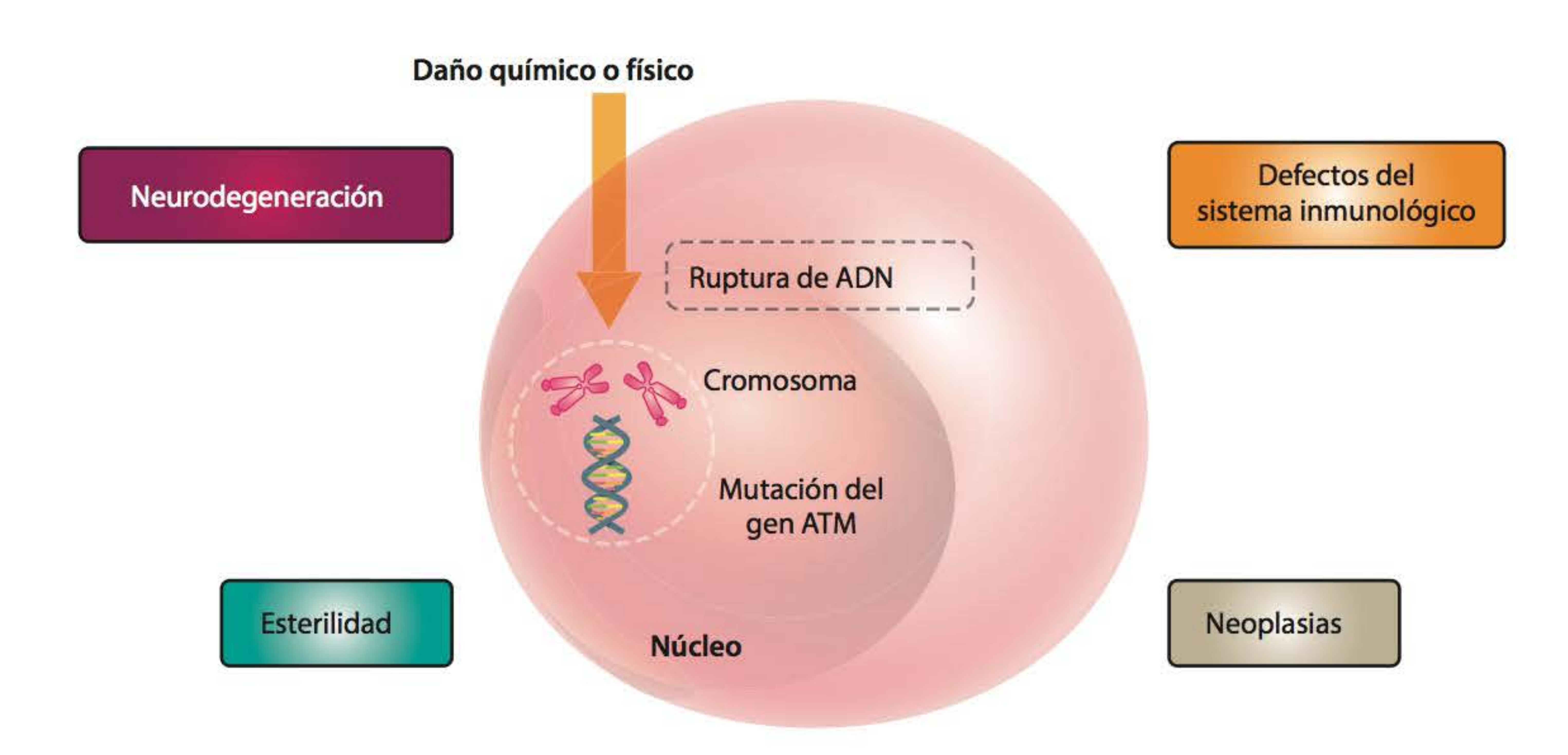


Figura 21-3. Ataxia telangiectasia
El gen ATM tiene funciones de *señal* que intervienen en el control del ciclo celular, la recombinación de DNA, la apoptosis y otras respuestas celulares al daño de DNA. Las anormalidades en este control mediado por ATM producen DNA dañado, con lo cual se acumulan las roturas cromosómicas con el paso del tiempo y la célula muere. Estos fenómenos afectan sobre todo a los timocitos, linfocitos B inmaduros, las células de Purkinje del sistema nervioso central y el endotelio vascular. La mutación del gen ATM causa defectos en la reparación del ADN, también está involucrado en la inactivación de proteínas supresoras de tumores

H. influenzae y bacterias entéricas gramnegativas. Son comunes las infecciones fúngicas, como candidiasis mucocutánea y aspergilosis pulmonar.

El diagnóstico se realiza con el cuadro clínico y con el apoyo de los criterios de Grimbacher; sin embargo, hay que mencionar que estos últimos fueron propuestos para su aplicación en familiares de pacientes con síndrome de hiper-IgE. El punto de corte propuesto para establecer el diagnóstico es de 40 puntos, el diagnóstico probable entre 20 y 40 puntos, y el poco probable menos de 20 puntos. Los valores de IgE están por arriba de 2 000 UI/ml; IgG, IgA e IgM normales.

El tratamiento incluye cuidados de la piel y tratamiento temprano de las infecciones con antibióticos profilácticos tópicos y por vía oral. Se ha observado que el ácido ascórbico de 2 a 4 g/día y cimetidina pueden incrementar la quimiotaxis del neutrófilo.

La gammaglobulina a dosis de 2 mg/kg disminuye la producción de IgE, el eccema y las infecciones por *S. aureus*. El IFN-γ recombinante a dosis de 0.05 mg/m^2 tres veces por semana durante 2 semanas induce la disminución de hasta 50% de la producción de IgE. El trasplante de células hematopoyéticas alogénico no es recomendable en la mayoría de los pacientes.

Enfermedades autoinflamatorias

Fiebres periódicas

Fiebre mediterránea familiar

Las enfermedades autoinflamatorias son un defecto de síndrome autoinflamatorio con brotes espontáneos y autolimitados de inflamación sistémica en ausencia de patógenos, autoanticuerpos o linfocitos T antígeno específicos ni neoplasias. Se deben a mutaciones en genes involucrados en la inflamación, la secreción de citocinas y/o la apoptosis. Tres entidades presentan una clínica similar y se denominan fiebres periódicas familiares: la fiebre mediterránea familiar, la deficiencia de mevalonato cinasa y el síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS).

La fiebre mediterránea familiar tiene una incidencia de uno por cada 200 a 1 000 recién nacidos vivos; es más frecuente en los grupos étnicos de la región mediterránea. Es de herencia autosómica recesiva. Se debe a una mutación en el gen *MEFV*, en el cromosoma 16p, que codifica la proteína marenostrina o pirina. El diagnóstico de sospecha se realiza con

base en ataques febriles que duran varios días o semanas, rara vez meses, y se acompañan de síntomas transitorios inexplicables. También se consideran los ataques previos con fiebre inexplicable, la historia familiar de ataques semejantes y el origen étnico. El diagnóstico de confirmación se realiza al demostrar la presencia de mutaciones en el gen *MEFV*. El tratamiento es farmacológico con colchicina, que es capaz de inhibir los ataques y prolongar los intervalos entre éstos.

Enfermedades no relacionadas con el inflamosoma

Síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS)

El TRAPS es un síndrome muy raro de herencia autosómica dominante, autoinflamatorio familiar que cursa con episodios recurrentes de inflamación sistémica. Su incidencia es desconocida, aunque se han descrito los casos de 200 familias. Se debe a una mutación en el gen *TNFRSF1A* en el cromosoma 12p13.2 que codifica la proteína TNFR1 (primer miembro de la superfamilia de receptores del TNF) o p55TNFR o CD120a. El diagnóstico de sospecha incluye ataques febriles más otros síntomas que duran de varios días a semanas, acompañados de síntomas transitorios inexplicables como dolor abdominal, artralgias, erupción, orquitis, pleuritis y linfadenopatía; también se toman en cuenta la historia familiar y el origen étnico. El diagnóstico de confirmación se establece cuando se demuestra la presencia de mutaciones en el gen *TNFRS1A*. El tratamiento es farmacológico con antiinflamatorios no esteroides (AINE) más prednisona a dosis altas (> 10 a 20 mg/día) durante los brotes.

ENFERMEDADES DE DESREGULACIÓN INMUNOLÓGICA

Enfermedad de Chédiak-Higashi

La enfermedad de Chédiak-Higashi es un desorden autosómico recesivo de todos los gránulos lisosomales contenidos en las células con características clínicas que envuelven los sistemas hematopoyéticos y neurológicos. Se origina por mutaciones del gen *chs1* que codifica para la proteína LYST, que se localiza en el cromosoma 1q42.1-42.2. Dicha proteína es la encargada de la regulación del transporte lisosomal y la función del citoesqueleto. Este defecto impide la formación normal de los fagolisosomas y los melanosomas, que son vesículas importantes en el proceso de fagocitosis.

La afectación en la síntesis o el mantenimiento de organelas de almacenamiento y secreción tiene repercusión en diversas líneas celulares y afecta, entre otros, a los lisosomas de leucocitos y fibroblastos, los gránulos densos de las plaquetas, los gránulos azurófilos de los neutrófilos y los melanosomas de los melanocitos. En lo que respecta a la hematopoyesis mieloide, en los estadios más inmaduros de esta línea celular los gránulos azurófilos se fusionan entre sí y, junto con componentes de la membrana citoplásmica, forman megagránulos que tienen un contenido disminuido de enzimas hidrolíticas. Como resultado, hay agregación espontánea de moléculas de superficie que produce activación celular, consumo elevado de oxígeno y, por último, conduce a apoptosis. Ésta es la causa de la neutropenia observada en estos pacientes.

La enfermedad se caracteriza por causar a los pacientes infecciones bacterianas recurrentes por *S. aureus* y estreptococos betahemolíticos, defectos en los nervios periféricos, retraso mental, albinismo ocular y cutáneo parcial, disfunción plaquetaria y enfermedad periodontal intensa.

El estudio microscópico del cabello muestra grandes acúmulos de pigmento distribuidos homogéneamente a lo largo de la médula, mientras que el análisis con espectrofotometría pone de manifiesto un aumento de la reflectancia. En el iris, las coroides y el epitelio ciliar existe hipopigmentación de grado variable; las células epiteliales de la retina están desprovistas de pigmento casi por completo. En cuanto al aspecto neurológico, predomina una neuropatía periférica y de pares craneales, déficit sensorial, debilidad y convulsiones. Alrededor de 10% de los pacientes tiene un curso relativamente benigno, y sus únicas manifestaciones clínicas son las neurológicas, en particular debilidad progresiva.

Más de 80% de los pacientes termina por desarrollar la denominada fase acelerada. Su aparición pude ocurrir en cualquier momento después del nacimiento y se caracteriza por proliferación linfohistiocítica que remeda un linfoma y que afecta múltiples órganos (el hígado, el bazo y la médula ósea). Los pacientes presentan linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y fiebre, así como pancitopenia y datos clínicos de hemorragia. Aumenta la susceptibilidad a infecciones, que cursan con afectación progresiva del estado general y fallo multiorgánico, lo que suele conducir a la muerte. El desencadenamiento de la fase acelerada se ha vinculado a una respuesta

anómala de los linfocitos NK y Tc y, al final, de los macrófagos ante una infección vírica causada por EBV u otros virus.

El diagnóstico se establece por medio de la sospecha clínica y el estudio citológico de grandes inclusiones en todas las líneas de la hematopoyesis; en particular la serie mieloide neutrofilia y eosinofilia, sobre todo con el estudio molecular para detectar mutaciones del gen *LYST*.

Síndrome de Griscelli tipo 2

El síndrome de Griscelli es una enfermedad autosómica recesiva muy rara, con tres variantes moleculares que tienen un trastorno de grado variable de la pigmentación ocular, en la piel y en el cabello. Se han descrito tres subtipos; el síndrome de Griscelli 2 está ligado a mutaciones de *RAB27A* y su principal manifestación es la inmunodeficiencia, que suele seguirse de una fase acelerada que cursa con proliferación linfohistiocítica sistémica, fiebre y hepatoesplenomegalia. Suele acabar con pancitopenia y diátesis hemorrágica, y puede originar manifestaciones neurológicas secundarias por la infiltración hacia el sistema nervioso.

El diagnóstico es clínico con pacientes que presentan hipopigmentación asociada con alteraciones neurológicas o signos de la fase acelerada de la enfermedad. El examen microscópico del cabello apoya el diagnóstico (el bulbo piloso contiene acúmulos de gránulos grandes pigmentados, en lugar de la distribución de pequeños gránulos pigmentados del cabello normal). El diagnóstico de confirmación se realiza por medio del análisis de la mutación del DNA.

El tratamiento consta de antibióticos para las infecciones recurrentes e inmunoglobulina intravenosa a dosis sustitutiva. Para la fase acelerada se ha usado ciclosporina, ciclofosfamida, busulfan y etopósido con resultados variables. El único tratamiento curativo es el trasplante de células hematopoyéticas.

Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar

Es un síndrome hemofagocítico de herencia autosómica recesiva. La incidencia es de uno por cada 50 000 recién nacidos vivos y los afectados debutan en la primera infancia. La linfohistoicitosis hemofagocítica familiar se puede subdividir en los siguientes cuatro subtipos de acuerdo con el gen alterado.

La LHF 2 implica un defecto en el gen *PRF1*, cromosoma 10q21-22, y representa alrededor de 30% de los casos. La deficiencia de la proteína perforina impide la formación de poros y el acceso correcto de las granzimas a las células blanco.

La LHF 3 conlleva un defecto en el gen *UNC13D*, cromosoma 17q25, y representa cerca de 30% de los casos. La proteína Munc 13-4 alterada impide la maduración y exocitosis de los gránulos citotóxicos.

La LHF 4 implica un defecto en gen *STX11*, cromosoma 6q24. Se piensa que los defectos en la sintaxina 11 impiden la fusión de los gránulos a la membrana.

La LHF 5 conlleva un defecto en el gen *STXBP2* cromosoma 19p13. La proteína de unión a sintaxina 2 alterada no permite la expresión estable de sintaxina 11, lo que afecta de modo similar a los defectos en sintaxina 11. La expresión de perforina está muy disminuida o ausente en las células NK y los linfocitos Tc.

El diagnóstico se realiza cuando se cumplen al menos cinco de los ocho criterios establecidos por la Histiocyte Society:

a) Fiebre
b) Esplenomegalia
c) Citopenia en dos o más series con Hb < 9 g/dl o < 10 g/dl en pacientes con < 4 semanas de edad, trombocitopenia < 100 000/mm^3 y/o neutropenia < 1 000/mm^3
d) Hipertrigliceridemia > 265 mg/dl y/o hipofibrinogenemia < 1.5 g/L
e) Hemofagocitosis sin evidencia de malignidad
f) Actividad de linfocitos NK disminuida o ausente
g) Niveles de ferritina > 500 µg/L
h) Niveles de CD25 soluble > 2 400 UI/ml

El tratamiento incluye el uso de inmunoquimioterapia a base de corticoesteroides IV, a la que se suman ciclosporina A, etopósido e inmunoglobulina IV.

El trasplante de células hematopoyéticas de donante HLA idéntico o haploidéntico familiar tras completar la fase de tratamiento con inmunoquimioterapia tiene mejores resultados cuanto más temprano se realice. Sin el trasplante, los pacientes fallecen en 95% de los casos.

DEFECTOS DE APOPTOSIS DE LINFOCITOS

Síndrome linfoproliferativo autoinmune

El síndrome linfoproliferativo autoinmune es causado por una mutación del gen *TNFRSF* que codifica para la proteína Fas (CD95/APO1/TNFRSF6) que se

encuentra en la membrana plasmática de los linfocitos. Dicha proteína interviene en la apoptosis de los linfocitos después de que han sido activados y han proliferado en respuesta al antígeno. La mutación de este gen es el defecto génico más frecuente.

El defecto en la apoptosis provoca un acúmulo de linfocitos en los órganos linfoides secundarios, lo que da lugar a manifestaciones linfoproliferativas en forma de adenomegalias y esplenomegalia crónica. Existe el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes, en especial citopenias como anemia hemolítica, trombocitopenia o neutropenia autoinmune, y con menos frecuencia glomerulonefritis y vasculitis cutáneas. El pronóstico está en función del riesgo aumentado de presentar linfomas.

Los pacientes presentan acumulación tanto en la sangre como en los órganos linfoides secundarios de un subtipo de linfocitos T que no expresan la molécula CD4 ni CD8 (linfocitos T dobles negativos). La molécula que identifica a los linfocitos T es el receptor para el antígeno TCR. Existen dos tipos de TCR, ya sea que tengan cadenas αβ o cadenas γδ, suelen ser dobles negativos y pueden encontrarse en la sangre periférica en un pequeño porcentaje (menor de 5% de los linfocitos). En el síndrome linfoproliferativo autoinmune se encuentran elevados los linfocitos T TCR αβ que no expresen CD4 ni CD8. Es frecuente la hipergammaglobulinemia.

Para confirmar el diagnóstico es preciso demostrar *in vitro* un defecto de la apoptosis de los linfocitos. Hay tres criterios de diagnóstico:

a) Síntomas clínicos de linfoproliferación.
b) Linfocitos T dobles negativos (CD3+αβCD4-CD8-) en número superior a 1% de los linfocitos totales.
c) Demostración *in vitro* del defecto de la apoptosis de linfocitos.

La linfoproliferación responde a la administración de glucocorticoides o inmunosupresión farmacológica, pero recurre al suspenderlas, por lo que sólo se da tratamiento si hay comorbilidades intensas o enfermedad autoinmune.

La linfoproliferación aparece en forma temprana en la infancia y tiende a desaparecer a partir de la adolescencia, pero el riesgo de malignización aumenta con la edad.

Defecto de CD95L (Fas ligando)

El defecto de CD95L es un síndrome raro de herencia autosómica dominante o recesiva, caracterizado por una desregulación del sistema inmunológico por defecto en la apoptosis, asociada con fenómenos autoinmunes. Su incidencia es desconocida. Se debe a una mutación en el gen *TNFSF6* ubicado en el cromosoma 1q23, que codifica la proteína CD95L o FasL. Los pacientes presentan linfoproliferación durante los primeros años de vida, que disminuye a partir de la adolescencia y puede desaparecer con la edad. Es poco frecuente la presencia de fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso. Los fenómenos autoinmunes aparecen de 50 a 70% de los casos. El diagnóstico de confirmación se realiza demostrando la presencia de mutaciones en el gen *TNFRSF6*; sin embargo, es necesario confirmar que estas mutaciones son patologías y no polimorfismos por medio de un estudio funcional que demuestre la alteración de la vía de la apoptosis.

Defecto de caspasa 10

El defecto de caspasa 10 es un síndrome extremadamente raro de herencia autosómica recesiva, ocasionado por un defecto de la apoptosis. Su incidencia es desconocida. Se debe a una mutación en el gen *CASP 10* ubicado en el cromosoma 2q33. El cuadro clínico es similar al del síndrome linfoproliferativo autoinmune FAS. El diagnóstico de confirmación se realiza al corroborar la mutación.

Defecto de caspasa 8

El defecto de caspasa 8 es un síndrome raro de herencia autosómica dominante, provocado por un defecto de la apoptosis. Su incidencia es desconocida. Se debe a una mutación en el gen *CASP8*, localizado en el cromosoma 2q33, que codifica la caspasa 8 de la vía de apoptosis intracelular. El cuadro clínico implica mayor fenotipo autoinmune, como lupus eritematoso sistémico, mayor prevalencia de infecciones (principalmente por virus de herpes simple, sinopulmonares) y pobre respuesta frente a la vacunación. El diagnóstico se confirma al detectar la mutación.

DEFECTOS DE LA FAGOCITOSIS

Defectos de diferenciación del neutrófilo

Neutropenias congénitas graves

Los defectos de la fagocitosis son una enfermedad rara de herencia autosómica dominante que afecta la

diferenciación de neutrófilos y cursa con neutropenia. Su incidencia es uno por cada 200 000 recién nacidos vivos. Constituye 60% de las causas de neutropenia congénita grave.

Las neutropenias congénitas graves 1 (NCG1) implican defectos en *ELANE* y *GCSFR*, como se explica en seguida.

a) Cincuenta y cuatro por ciento de los casos se relaciona con mutaciones en el gen *ELA2*, ubicado en el cromosoma 19p13.3. La elastasa es una proteína serinaproteasa que se expresa en células mieloides y su función enzimática es degradar la proteína A localizada en la membrana externa de las bacterias gramnegativas. Se libera a través del retículo endoplásmico como enzima inactivada y al parecer las mutaciones descritas en el gen *ELA2* producen una enzima activada aún en el citoplasma, lo que provoca la muerte celular, ya que se ha descrito una apoptosis acelerada de los precursores granulocíticos en esta entidad.
b) Hay mutaciones puntuales en el gen *CSFR*, localizado en el cromosoma 1p35-34.3, que codifica el receptor del factor estimulante de colonias del granulocito.

Las neutropenias congénitas graves 2 (NCG2) implican un defecto del gen *GF1*. Representan 15% de los casos; las mutaciones se dan en el protooncogén *GF1*, en el cromosoma 1p22, que codifica una oncoproteína con motivos ricos en zinc o dedos de zinc.

El cuadro clínico son infecciones recurrentes en la infancia y abscesos piógenos. Cursa con infecciones en las mucosas, seguidas de afección cutánea con úlceras, abscesos, *rash*, retraso en la curación de heridas, episodios de fiebre, sinusitis, neumonía y gingivitis; 20% de los pacientes desarrolla leucemia mieloide.

El diagnóstico se realiza con un hemograma seriado e historia clínica compatible. La confirmación del diagnóstico se realiza con un estudio genético que detecte la mutación.

El tratamiento es con G-CSF en dosis entre 5 y 100 μg/kg de peso (para mantener la cifra de neutrófilos de 1 000 a 2 000/mm^3). Se administra tratamiento antimicrobiano durante los episodios infecciosos. El trasplante de células hematopoyéticas es el único tratamiento curativo.

Neutropenia cíclica

La neutropenia de herencia autosómica dominante se caracteriza por las oscilaciones en la cuenta de neutrófilos, que oscila de normal a muy baja, y se asocia con úlceras en la mucosa oral. Su incidencia es de 3.4 por cada millón de recién nacidos vivos. Se debe a una mutación en el gen *ELANE* que codifica para la proteína elastasa 2 del neutrófilo.

El cuadro clínico son episodios recurrentes de fiebre e infecciones leves orofaríngeas o cutáneas cada 21 días. En 21% de los pacientes se puede presentar cáncer, y en 10%, sepsis grave.

El diagnóstico de confirmación se realiza practicando un hemograma cada 3 días durante 8 semanas, que demuestre episodios de neutropenia < 200/mm^3 cada 3 a 4 semanas con una duración de entre 3 y 6 días. En el hemograma, además de neutropenia, se puede encontrar monocitosis.

El tratamiento incluye cuidados higiénicos orales y dentales, así como antimicrobianos adecuados en los episodios febriles. Se aplica G-CSF subcutáneo en dosis de 2 a 3 μg/kg peso/día o días alternos, que produce una rápida respuesta pero no modifica los ciclos de neutropenia. Los pacientes tienen un buen pronóstico, el curso es benigno.

Deficiencia de adhesión leucocitaria 1

La deficiencia de adhesión leucocitaria 1 (LAD-1 por sus siglas en inglés) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que comprende defectos en las cadenas β (CD18) de las moléculas LFA1 (CD11a-CD18), CR3 (CD11b-CD18) y la glicoproteína 150-95 (CR4 o CD11c-CD18). La edad de comienzo de las manifestaciones y su gravedad dependen del grado de expresión de las moléculas. Las formas graves (menos de 1% de la expresión) presentan sus primeras manifestaciones en la etapa neonatal con retraso en la caída del cordón umbilical y onfalitis, piodermitis necrotizantes, neumonía o sepsis por *S. aureus*, *Pseudomona aeruginosa* o *Escherichia coli*. Las formas moderadas (expresión entre 10 y 20%) se presentan en edades más avanzadas con otitis media aguda, fístulas de tejido celular subcutáneo y periodontitis. Son comunes las lesiones carentes de pus; a nivel hematológico hay una marcada neutrofilia: con una infección activa pueden observarse de 40 000 a 100 000/mm^3.

El diagnóstico se confirma con citometría de flujo que demuestre la ausencia o disminución de la expresión de la molécula CD18 (< 5%) en la superficie celular. También se puede demostrar la existencia de mutaciones en el gen de *ITGB2* o la ausencia de mRNA de β2 integrinas leucocitarias.

Por lo general los pacientes con fenotipo grave fallecen durante el primer año de vida a causa de infecciones si no son sometidos a trasplante de médula ósea.

Defectos en el estallido respiratorio

Enfermedad granulomatosa crónica

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) resulta de defectos en la reducción del complejo adenina dinucleótido fosfato oxidasa, lo que resulta en la incapacidad para producir el anión superóxido necesario para destruir ciertos microorganismos, por ejemplo bacterias y hongos. En 75% de los casos se hereda como rasgo recesivo ligado al cromosoma X.

La presentación clínica más común en la infancia es una infección de piel o huesos por bacterias como *Serratia marcescens* o por hongos como *Aspergillus*. Las lesiones infectadas pueden presentar supuración prolongada, dificultad para sanar y cicatrices residuales. La neumonía es común y recurrente en estos pacientes; en 50% de los casos es provocada por hongos, por ejemplo *Aspergillus*. Otros microorganismos asociados son *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus* y *Nocardia*.

Los pacientes también pueden tener abscesos hepáticos; el estafilococo es causa de 90% de éstos. La osteomielitis afecta con frecuencia los huesos pequeños de las manos y los pies, pero también llega a afectar la columna vertebral.

La prueba más exacta y eficaz para diagnosticar la EGC es medir la producción de peróxido de hidrógeno en las células fagocíticas. El peróxido de hidrógeno producido por células fagocíticas normales oxida un compuesto llamado dihidrorodamina que al oxidarse se torna fluorescente, lo que permite su medición. El NBT es una prueba visual en la que los fagocitos que producen oxidantes adquieren un color azul y se analizan manualmente por medio del microscopio.

En cuanto al tratamiento, la piedra angular es el diagnóstico temprano y la administración de antibióticos apropiados dirigidos a los organismos. El IFN-γ reduce las infecciones en más de 70%; se observó que aumenta la inmunidad de varias formas que compensan en forma parcial el déficit en la producción de peróxido de hidrógeno; la dosis sugerida es tres veces por semana.

El trasplante de células hematopoyéticas alogénico comienza a tener cada vez más éxito con una sobrevida de alrededor de 90 a 95% (Figura 21-4).

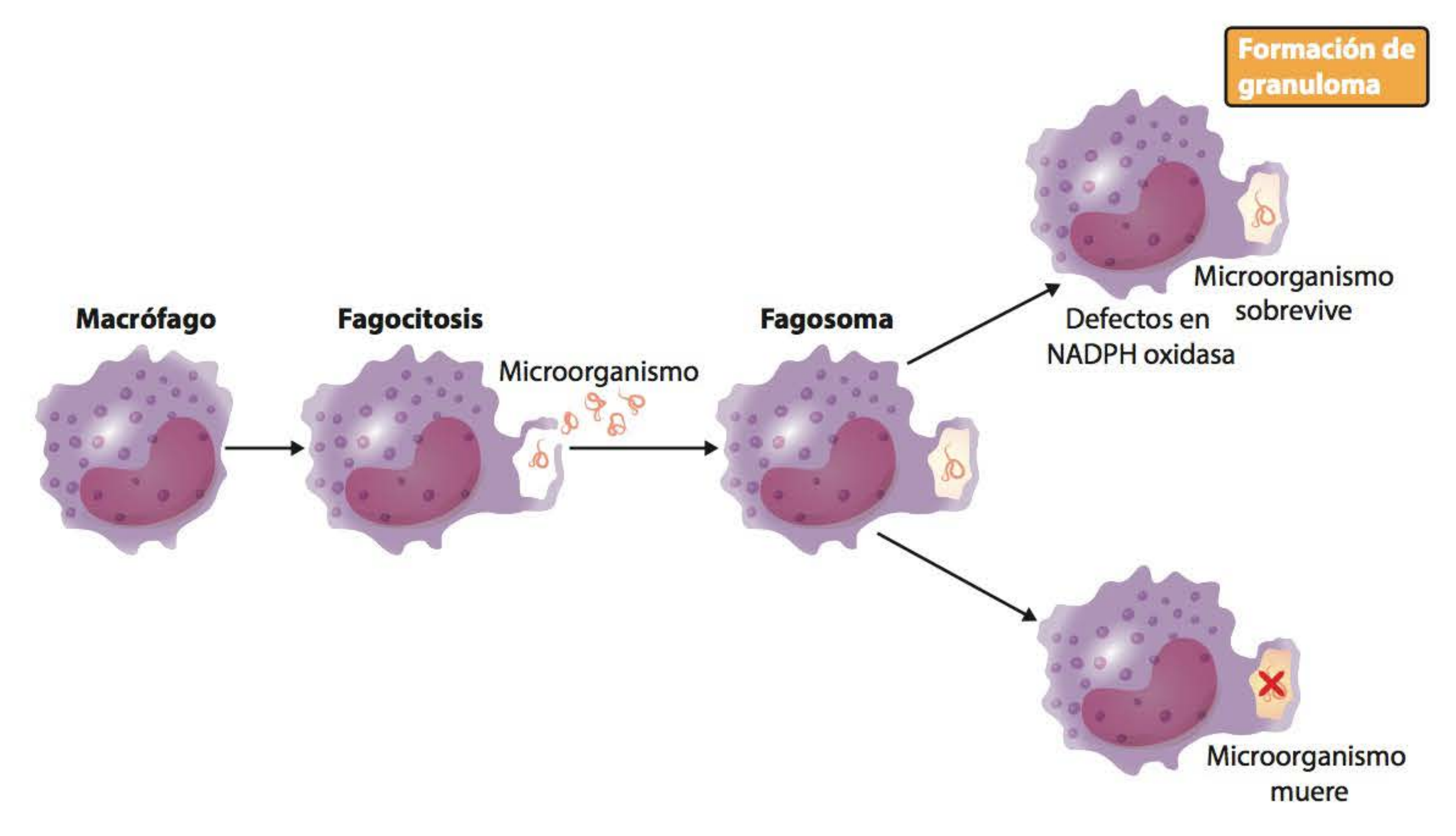


Figura 21-4. Enfermedad granulomatosa crónica
Los mecanismos utilizados para la eliminación de agentes patógenos por los fagocitos se dividen en dependientes e independientes de radicales libres de oxígeno. Las células fagocíticas dependen de la NADPH oxidasa; sus productos tienen actividad antimicrobiana directa, en conjunto con la mieloperoxidasa, el peróxido de hidrógeno y el hipoclorito. Los radicales libres pueden interactuar con intermediarios reactivos de nitrógeno para formar productos citotóxicos. Una vez producidos, los radicales libres de oxígeno son capaces de interactuar con el ion potasio y las enzimas lisosomales que, en conjunto, destruyen proteínas, polisacáridos, lípidos, DNA y RNA de los microorganismos fagocitados, lo que da como resultado la eliminación del agente patógeno.

Defectos en la inmunidad innata

Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia

La displasia ectodérmica anhidrótica es una inmunodeficiencia primaria en la que la inmunidad innata es afectada por alteraciones en la vía de activación inflamatoria dependiente del TLR y mediada por el factor de transcripción NF-κB. Se estima en uno por cada 250 000 recién nacidos vivos.

Hay formas de herencia de la enfermedad ligadas al cromosoma X. Es causada por mutaciones hipomórficas en el gen que codifica NEMO; codifica para una proteína que forma parte esencial del complejo IKK, fundamental en la activación de la respuesta inflamatoria vía TLR y la herencia autosómica dominante (hipomórfica). Ésta resulta de la mutación en el componente Iκ-Bα, que altera la función de NF-κB al aumentar su capacidad inhibitoria.

Los pacientes pueden presentarse con síntomas como los de una SCID. Sufren alteraciones cutáneas y odontológicas con infecciones recurrentes graves y septicemia, que llevan a la muerte temprana. Ante un niño de quien se sospecha que padece la enfermedad se indica el cultivo de fibroblastos para el test de activación del factor NF-κB y la ulterior secuenciación de NEMO e Iκ-Bα.

Se indica tratamiento con inmunoglobulina a dosis sustitutivas y vacunación previa frente a bacterias encapsuladas. El único tratamiento curativo es el trasplante de células hematopoyéticas. El pronóstico es malo.

Candidiasis mucocutánea crónica

Se trata de enfermedades raras y complejas que comprenden un grupo heterogéneo de síndromes que se caracterizan por la infección persistente o recurrente causada por *Candida* sp., en especial *Candida albicans*, de piel, uñas y/o mucosas. Hasta 50% de los pacientes con esta enfermedad puede presentar una o varias endocrinopatías, acompañadas de un timoma. Se ha asociado también con síndrome de hiper-IgE.

Se presenta una alteración en la producción de citosinas específicas inducidas por *Candida*, características de los linfocitos Th1, como IL-2, IL-10, IL-12, IL-6 e IFN-γ, con notable disminución en la producción de IL-12 y aumento en los niveles de IL-6 e IL-10 que ocurren en forma selectiva en respuesta a la infección por *Candida* y en la vía de señalización Th17.

Deficiencias del complemento

Deficiencia de C1q, C1r, C1s y C4

Son enfermedades muy raras de herencia autosómica recesiva, que cursan con síndrome de LES *like*. Se deben a deficiencia de C1q, mutaciones puntuales en cualquiera de los tres genes de *C1q*, ubicado en el cromosoma 1p36.3-p34.1, que codifican los polipéptidos C1q α, C1q β y C1q γ, y conducen a la formación de codones de parada, cambios de bases y aumento de aminoácidos. La deficiencia de C1r se debe a una mutación en el gen C1R ubicado en el cromosoma 12p13, que codifica la subunidad C1r. La deficiencia de C1s se debe a la mutación en el gen *C1s* ubicado en el cromosoma 12p13 que codifica a la subunidad C1s; la deficiencia de C4 se debe a una mutación en los genes *C4A* y *C4B*, ubicados en el cromosoma 6p21.3.

Los pacientes con defectos congénitos de los factores C1, C2 y C4 no pueden activar la vía clásica del complemento; sin embargo, conservan la capacidad para activar la vía alterna y, por consiguiente, participar en la defensa frente a algunas infecciones (bacterias gramnegativas). La deficiencia de estos componentes de la vía clásica suele producir manifestaciones autoinmunes, como LES. El diagnóstico de confirmación se hace demostrando la presencia de la mutación.

El tratamiento es con profilaxis antimicrobiana y vacunación frente a gérmenes encapsulados como neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo B y meningococo.

Deficiencia de C2

La deficiencia de C2 es una enfermedad rara de herencia autosómica dominante o recesiva, que cursa con síndrome de lupus-*like*. La incidencia es de uno por cada 10 000 recién nacidos vivos. Es más frecuente en población caucásica y se conocen dos formas: homocigótica y heterocigótica. Se debe a mutaciones en el gen *C2*, situado en el clúster del CMH en el cromosoma 6p21.3.

El diagnóstico es clínico y de laboratorio. El tratamiento es con antimicrobianos profilácticos y vacunación frente a gérmenes encapsulados. El pronóstico es bueno en general.

En el Esquema 21-1 se exponen las pruebas diagnósticas que se aplican en sospecha de inmunodeficiencias primarias.

Inmunodeficiencias secundarias

Existen factores extrínsecos que pueden afectar de manera adversa la respuesta inmunológica, al producir estados de inmunodeficiencia secundaria y aumentar el riesgo de complicaciones por infecciones comunes y, ocasionalmente, por infecciones oportunistas. Estas inmunodeficiencias son más comunes que las primarias.

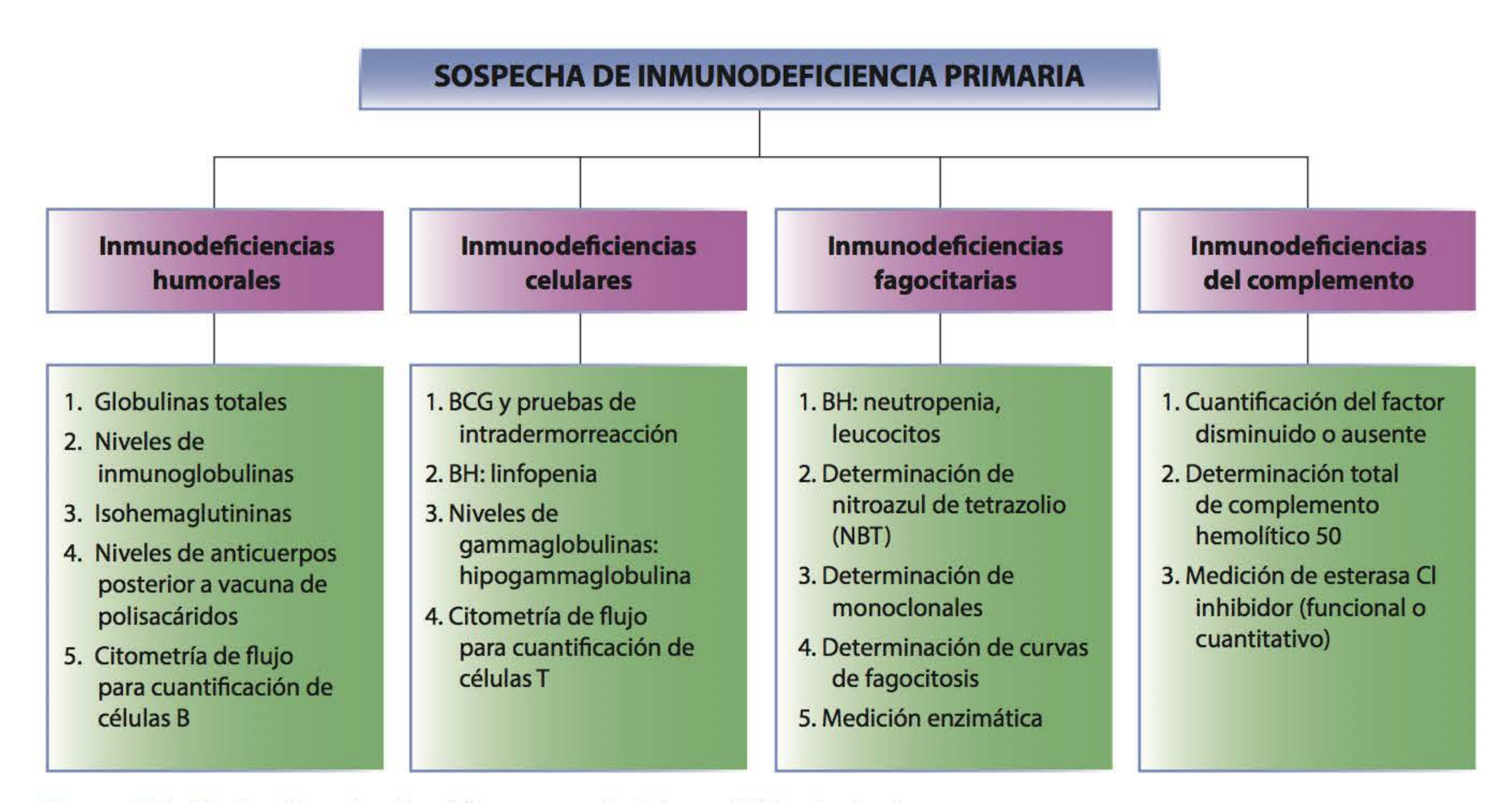
Las inmunodeficiencias secundarias se definen como la pérdida de la función inmunológica, lo mismo innata que adaptativa, como resultado de diversos factores extrínsecos, incluidos agentes infecciosos, medicamentos, enfermedades metabólicas y condiciones ambientales. Su causa más frecuente en todo el mundo es la desnutrición, que afecta hasta al 50% de la población en algunas comunidades. La causa más conocida de inmunodeficiencia secundaria es el virus de inmunodeficiencia humana (HIV, por sus siglas en inglés).

Este grupo de inmunodeficiencias tiene una amplia variedad de presentaciones de acuerdo con la magnitud de la lesión, el agente irritante, infeccioso o tensionante, y la susceptibilidad del huésped. La restauración de la inmunidad en estos pacientes está condicionada estrechamente por el manejo de la condición primaria que origina la inmunodeficiencia o el retiro del agente que la genera.

A continuación se describen en forma breve los mecanismos que se ven involucrados en el vasto grupo de las inmunodeficiencias secundarias. Fueron seleccionadas las patologías y las condiciones que, por su frecuencia, son de mayor interés.

Desnutrición

Se estima que entre los años 2000 y 2002 en el mundo había 852 millones de personas desnutridas, la mayoría de éstas (815 millones) en países en vías de desarrollo, en especial en Asia meridional y África



Esquema 21-1. Algoritmo de pruebas diagnósticas en sospecha de inmunodeficiencia primaria

subsahariana. La desnutrición no sólo es causada por la falta de alimentos; en Estados Unidos afecta al 15% de la población de pacientes externos y hasta 65% de pacientes hospitalizados. La desnutrición es causa directa de 300 000 muertes al año e indirectamente es responsable de la mitad de las muertes de niños pequeños.

La desnutrición puede resultar de un limitado acceso a los alimentos, pero también de enfermedades crónicas que inducen caquexia o de enfermedades neoplásicas. La producción de linfocitos T y su función disminuyen en proporción con la gravedad de la hipoproteinemia; sin embargo, los títulos de anticuerpos específicos y la respuesta inmunológica a vacunas pueden ser detectados en individuos desnutridos por un periodo prolongado, pero esta respuesta disminuye si persiste la desnutrición.

La desnutrición proteínica grave en los recién nacidos y los lactantes está asociada con atrofia de la médula ósea y el timo; esto afecta directamente la hematopoyesis y provoca anemia y leucopenia, lo mismo que la disminución de la producción de IL-6 y TNF-α por las células de médula ósea, y reducción de las células madre hematopoyéticas $CD34^+$, encargadas de generar linajes mieloide, eritroide y linfoide B y T. Las alteraciones del timo por la desnutrición, como la atrofia tímica, provoca la disminución en la proliferación de linfocitos T y aumento en la apoptosis, sobre todo de células inmaduras Th y Tc; estos efectos han sido asociados con la disminución en los niveles de leptina. También se han descrito cambios morfológicos en las células epiteliales tímicas asociadas con la disminución en la producción de hormonas del timo durante la desnutrición.

La respuesta inmunológica de las barreras epiteliales también es afectada por la desnutrición, principalmente caracterizada por cambios en la arquitectura de la mucosa del intestino, atrofia de las microvellosidades, reducción de la cuenta de leucocitos en las placas de Peyer y reducción de la IgA secretora.

La presentación de antígenos por los linfocitos T es un paso fundamental para el desarrollo de inmunidad humoral y celular. En este aspecto se ha encontrado que las células dendríticas son afectadas por la desnutrición, sobre todo en cuanto a su número, a la producción de citocinas y la capacidad para activar la proliferación de linfocitos T de memoria.

Vitamina A

La deficiencia de vitamina A se ha relacionado a complicaciones del sarampión, como neumonía, CRUP y encefalitis. Existe evidencia experimental de que el riesgo de mortalidad e intensidad de la infección por este virus se reduce 30% al administrar suplementos de vitamina A; por esta razón la OMS recomienda la administración de una dosis de vitamina A para los niños con sarampión que habitan en áreas con deficiencia de esta vitamina.

En estudios de laboratorio la vitamina A polariza la respuesta inmunológica hacia un perfil Th2, actuando a través del ácido retinoico, su principal metabolito oxidativo. El ácido retinoico también impulsa la respuesta de anticuerpos contra el tétanos. Existe evidencia reciente de que la vitamina A mejora la integridad del epitelio intestinal y reduce la secreción de TNF-α e IL-6 ante patógenos específicos. También de que esta vitamina aumenta la cuenta de linfocitos Th en niños infectados por HIV, pero no en adultos. La respuesta al toxoide tetánico puede estar aumentada si se da un suplemento de vitamina A antes de la vacunación.

Vitamina D

Recientemente un estudio demostró que los niveles bajos de vitamina D están asociados con alto riesgo de tuberculosis activa, ya que esta vitamina parece ser necesaria para la actividad de los macrófagos contra los patógenos intracelulares. Los investigadores reportaron que una dosis de 2.5 mg de vitamina D era suficiente para aumentar la capacidad del sistema inmunológico para enfrentar esta enfermedad.

Zinc

Existe evidencia reciente de que el zinc es un nutriente de importancia crucial por sus propiedades en la función del sistema inmunológico. Se ha demostrado que es efectivo en la prevención de cuadros diarreicos, neumonía y malaria. Los suplementos de zinc en niños con diarrea incrementan los números de linfocitos $CD3^+$ y $CD4^+$ circulantes, pero no los de $CD8^+$, linfocitos B o linfocitos NK. En términos de la respuesta inmunológica innata, se sabe que las células de Paneth dependen del zinc; estas células sintetizan moléculas antimicrobianas para la defensa innata del intestino delgado en humanos.

La privación por 30 días de zinc reduce la respuesta inmunológica mediada por células, antitumoral y la respuesta mediada por anticuerpos hasta en 80%. Se ha demostrado en animales con deficiencia de zinc que exponerlos a dosis bajas de *Trypanosoma cruzi* o nematodos intestinales les ocasiona la muerte.

Hay evidencia de que la función de los linfocitos NK y la fagocitosis por macrófagos se encuentra

alterada por la deficiencia de zinc como resultado de la reducción en su capacidad de estallido oxidativo. Los suplementos de zinc en la alimentación dan por resultado liberación de IL-1, IL-6, TNF-α e IFN-γ en los macrófagos y linfocitos T. Asimismo, se ha documentado que la suplementación exagerada de zinc puede producir la regulación negativa de la función de los linfocitos T.

La evidencia definitiva de que la deficiencia de zinc afecta la respuesta inmunológica en los seres humanos procede de un estudio en el cual una serie de voluntarios fueron sometidos a una restricción de este nutriente. La deficiencia produjo disminución en los niveles en la sangre de timodulina, reducción de la proporción de linfocitos $CD4^+/CD8^+$ y de la síntesis de citocinas tipo Th1, IL-2 e IFN-γ, pero también de citocinas Th2, IL-4, IL-6 e IL-10. La actividad de las células NK también se redujo.

Hierro

La deficiencia de hierro se ha asociado con defectos tanto en la respuesta inmunológica innata como la adaptativa. Los defectos en la respuesta inmunológica adaptativa son principalmente la reducción del número de linfocitios T, de la proliferación de los mismos, de la producción de IL-2, de la producción de MIF por los macrófagos y de la respuesta de DTH a tuberculina en la piel. Los defectos en la respuesta inmunológica innata incluyen la reducción en la capacidad de los neutrófilos por la reducción de la actividad de la mieloperoxidasa; también existe deterioro de la actividad de los linfocitos NK.

Otros nutrientes

El selenio es un antioxidante importante que tiene efectos inmunoestimulantes en macrófagos y linfocitos T y B en humanos. Los suplementos de selenio provocan un incremento en la proliferación de linfocitos T y de INF-γ, y de la producción de IL-10 por los linfocitos T. En cuanto a la vitamina E, aunque existe escasa evidencia, su suplementación se ha relacionado con el aumento en los títulos de anticuerpos ante la vacunación para tétanos y hepatitis B, pero no en los niveles de inmunoglobulinas o el número de linfocitos T o B.

Extremos de la edad

El envejecimiento se acompaña de cambios en el sistema inmunológico, lo que da como resultado una respuesta disminuida a la vacunación y la declinación significativa en la inmunidad contra las infecciones. Por ejemplo, la vacuna de la influenza que se aplica cada año sólo es eficaz en 40 a 60% en sujetos mayores de 65 años. Por lo tanto, los ancianos son más susceptibles a infecciones virales y bacterianas, infecciones oportunistas, reactivación de virus latentes, enfermedades autoinmunes y neoplasias con incremento en la morbilidad y mortalidad. A este desequilibrio del sistema inmunológico que se da con la edad se le llama inmunosenescencia. Incluso en ausencia de un reto inmunológico en pacientes sanos, los ancianos tienen un estado inflamatorio significativamente más alto que el basal y sus niveles de citocinas, incluidas IL-6, IL-1β y T-α, se encuentran más elevados.

Aunque está bien documentado que tanto los linfocitos B y T del sistema inmunológico adaptativo se encuentran deteriorados cuando la edad es avanzada, el impacto del envejecimiento en muchos aspectos del sistema inmunológico innato permanece sin elucidarse. Las células del sistema inmunológico innato (neutrófilos, macrófagos/monocitos, células dendríticas, células NK, células NKT, eosinófilos y basófilos) se ven afectadas en muchos aspectos con el envejecimiento.

Los neutrófilos tienen una función relevante en la respuesta inmunológica innata como primera línea de defensa contra los patógenos. Aunque existe un consenso general de que la edad no impacta en el número total de neutrófilos circulantes, existe evidencia de disminución en su capacidad efectora, principalmente quimiotaxis, fagocitosis y generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) en respuesta a la estimulación por GM-CSF, LPS, fMLP u opsonización bacteriana. La capacidad del GM-CSF de activar el estallido respiratorio, así como de retrasar la apoptosis, está alterada en los ancianos. Se ha encontrado que esto es secundario al incremento en la actividad de SHP-1, un inhibidor de la familia Src de tirosincinasas, y la supresión de señalización de citocinas (SOCS, del inglés *Suppressor of Cytokine Signaling*).

También se ha observado disminución en el calcio intracelular en pacientes ancianos luego de la estimulación con fMLP; esto puede contribuir a la disminución de la habilidad para la fagocitosis y una actividad bactericida deficiente. De igual forma, la edad avanzada afecta la vía fosfolipasa C-proteín cinasa C (PLC-PKC) desde la generación de IP3 y DAG y la activación de adenosina monofosfato cíclico/proteín cinasa A (AMPc/PKC); estos cambios afectan la producción de ROS. Las funciones de los neutrófilos inducidas por TREM-1 (degranulación, fagocitosis y

producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas) también se afectan en los ancianos.

El efecto de la edad en los macrófagos parece ser multifacético, y afecta siempre todos los aspectos de su función celular normal. Se ve afectada en 75% la capacidad de estas células de producir aniones superóxido luego de su estímulo por IFN-γ, secundario a una reducción en la fosforilación de MAPK. También disminuye la expresión de moléculas de MHC II en la superficie celular de los macrófagos después de su estimulación con IFN-γ; la producción de ROS y óxido nítrico (NO) luego de la estimulación con LPS se encuentra significativamente reducida comparada con la de población joven. Es importante mencionar que el número de monocitos ($CD68^+$) está disminuido en la médula ósea de la población adulta en comparación con la población pediátrica. Asimismo, se ha encontrado que la edad influye en la polarización de los macrófagos al promover un fenotipo M2 o antiinflamatorio. Esta disminución en la producción de citocinas proinflamatorias y el incremento de citocinas antiinflamatorias, junto con la subexpresión de moléculas del MHC II, provocan un estado de inmunorregulación negativa que afecta en forma significativa la función de los linfocitos T, un defecto relacionado con una producción reducida de TNF-α por los macrófagos (Tabla 21-2).

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica que afecta a más de 19 millones de personas sólo en Estados Unidos. De acuerdo con la evaluación de NHANES 1999-2002, la prevalencia del diagnóstico fue de 9.3% entre adultos norteamericanos, mientras que que hasta 26% se encuentra en un estado de intolerancia a la glucosa.

Alrededor de 90% de los pacientes con diabetes tienen diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El desarrollo de este tipo de diabetes se encuentra relacionado de manera directa con el incremento de los depósitos de tejido adiposo visceral. El tejido adiposo es visto en la actualidad como un órgano activo hormonalmente que puede liberar moléculas que inhiben la capacidad del organismo para responder a la insulina, lo que contribuye a la resistencia a ésta. En la última

Tabla 21-2. Cambios asociados con la edad en el sistema inmunológico innato

Célula	Neutrófilo	Macrófago	Células NK	Célula dendrítica
Efecto	↓ Quimiotaxis ↓ Eliminación de patógenos ↓ Generación de ROS ↓ Fagocitosis ↓ Muerte intra o extracelular	↓ Fagocitosis ↓ Expresión de TLR-1 y TLR-4 ↓ Producción de IL-6 y TNF-α inducido por TLR-1 y 2 ↓ Porcentaje de macrófagos $CD8^+$ Alteración de la producción de citocinas inmunomoduladoras	↓ Expresión de CD69 ↓ Producción de IL-2 e IL-12 ↓ Movilización de calcio ↓ Citotoxicidad ↓ Producción de IL-2 dependiente de IFN-γ	↓ Densidad de células de Langerhans en piel ↓ Capacidad de procesamiento ↓ Micropinocitosis ↓ Migración ↓ Función de TLR ↓ Producción de IL-12 e IFN- α

La edad en los neutrófilos genera disminución de la quimiotaxis, de la eliminación de patógenos, generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), fagocitosis y muerte celular. En los macrófagos, estos cambios afectan la expresión de TLR-1 y TLR-4, disminuyen la producción de IL-6 y TNF-α, y las citocinas inmunomoduladoras. En las células NK disminuye la expresión de CD69 y la producción de IL-2 e IL-12, y se afecta su citotoxicidad. Las células dendríticas disminuyen su densidad en la piel y su capacidad para procesar antígenos; también se reduce la función de los TLR y la producción de IL-12 e IFN-α.

década se propuso explicar la patogénesis de la DM2 mediante la conexión de la enfermedad con un estado de inflamación crónica, resultado de anormalidades en el sistema inmunológico innato encontradas en esta población.

Los pacientes con DM2 tienen mayor susceptibilidad a infecciones debido, sobre todo, a la disfunción del sistema de macrófagos (monocitos circulantes, macrófagos tisulares y células dendríticas) que produce la mayoría de anormalidades del sistema inmunológico innato. Se ha observado que los fagocitos en los pacientes con DM2 se encuentran en un estado de estrés oxidativo aumentado que se acompaña de actividad bactericida, adhesión y quimiotaxis disminuidas. Por otro lado, la función de los receptores, los niveles de expresión de citocinas y la liberación de los macrófagos de la sangre periférica están muy alterados. Es posible encontrar macrófagos con morfología alterada y disminución en la secreción de TNF-α e IL-6 (Figura 21-5).

Efectos de la hiperglicemia en las vías de señalización y su efecto en la inmunidad

La diabetes se encuentra asociada con los siguientes eventos:

a) Incremento de la vía de los polioles.
b) Altos niveles de activación de proteín cinasa (PKC).
c) Mayor formación de productos finales de glicación avanzada.
d) Aumento del estrés oxidativo.

Vía de los polioles

Durante la hiperglicemia los niveles de glucosa excesivos llevan a la activación de la vía de los polioles, y aumenta la formación tanto de sorbitol como de fructuosa a través de la activación de aldosa reductasa y sorbitol deshidrogenasa. Un cortocircuito en la vía de los polioles genera incremento en la formación de productos de glicosilación, y aumento en la síntesis de especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico. La inhibición de aldosa reductasa en condiciones de hiperglicemia reduce la activación de PKC, la translocación del NF-κB, las moléculas de adhesión ICAM-1, así como la expresión de VCAM-1.

La desviación de la glucosa a la vía de los polioles afecta la inmunidad innata al reducir la opsonización y fagocitosis por los neutrófilos. La inhibición de la aldosa reductasa también disminuye el estallido respiratorio de los neutrófilos e incrementa los radicales libres de oxígeno.

Estrés oxidativo

La diabetes provoca un incremento en el estrés oxidativo, mismo que daña la membrana de las células, las proteínas y al DNA. Las ROS pueden llevar a la estimulación de una respuesta inmune innata mediante la inducción de citocinas proinflamatorias. Se ha documentado que las ROS pueden estimular la producción de citocinas a través de la vía de la MAP cinasa. Las ROS también aumentan el proceso inflamatorio mediante el incremento de la fosforilación del I-κB, el cual lleva a la activación del NF-κB. La activación del NF-κB es necesaria para la

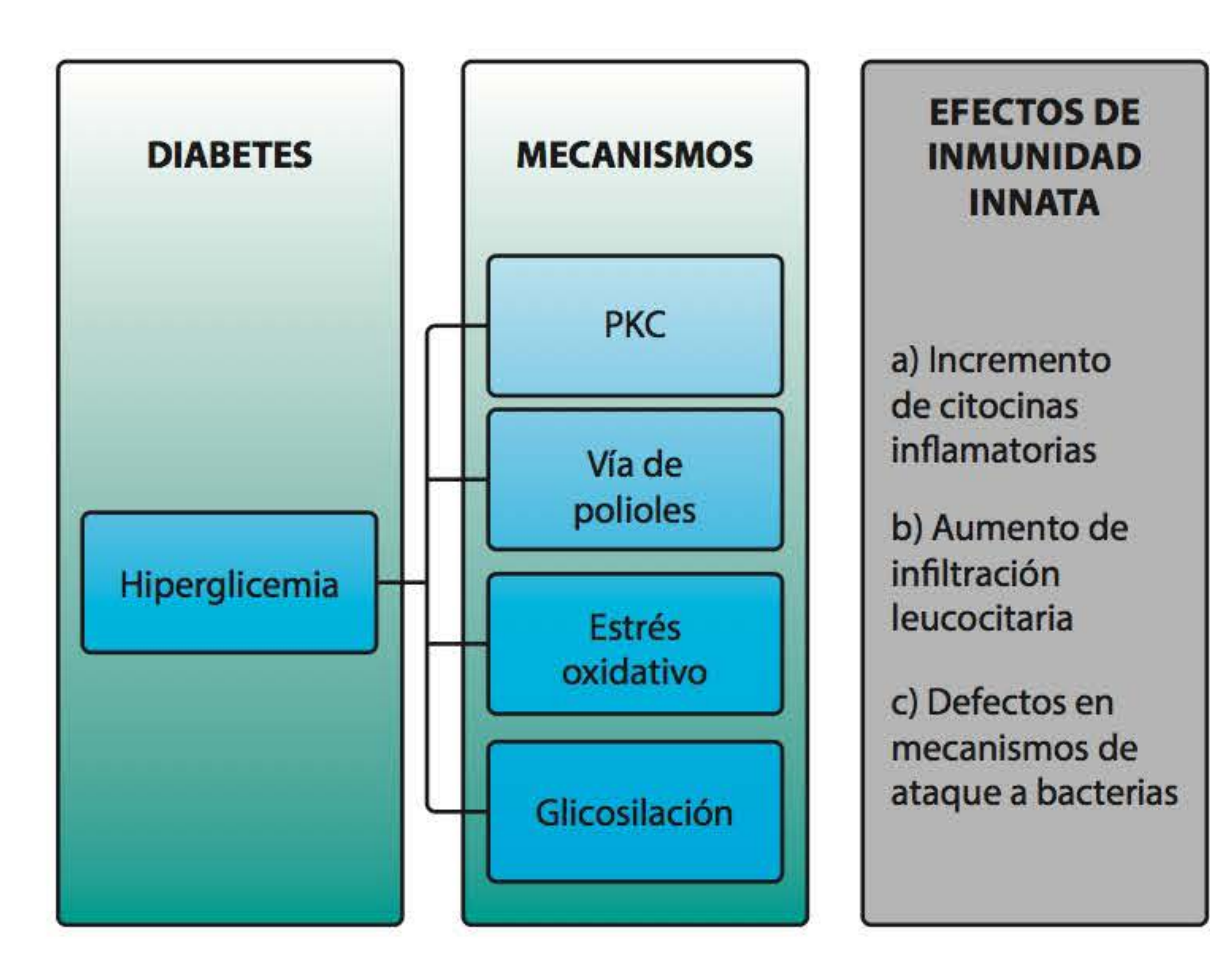


Figura 21-5. Alteraciones en la respuesta inmunológica innata secundaria a la diabetes mellitus tipo 2
En la diabetes mellitus tipo 2 se altera la respuesta inmunológica innata al presentarse un aumento de citocinas inflamatorias, incremento de la infiltración leucocitaria y defecto en los mecanismos de ataque a las bacterias. Estos efectos son regulados principalmente por cuatro mecanismos: a) incremento de la vía de los polioles; b) altos niveles de activación de proteín cinasa (PKC); c) mayor formación de productos finales de glicosilación avanzada, y d) aumento del estrés oxidativo.

expresión de los elementos clave del sistema inmunológico innato.

Proteín cinasa C

La elevación de la proteín cinasa C (por sus siglas en inglés PKC) en diabéticos se ha relacionado con diversas complicaciones. Uno de los productos de la glucólisis es el fosfato de dihidroxiacetona, mismo que es reducido en algunos tejidos a fosfato de glicerol y luego convertido a diacilglicerol. El diacilglicerol activa la PKC, lo que produce un incremento en la relación de NADH/NAD^+; de igual manera, varias isoformas de PKC están involucradas en la activación de NF-κB. La hiperglicemia conduce a una mayor señalización de la vía MAP cinasa y aumento en la actividad de NF-κB y de citocinas, como IL-6, misma que se ha visto que se bloquea con inhibidores de PKC α y β.

Productos avanzados de la glicosilación

La hiperglucemia se encuentra asociada con la formación de productos avanzados de glicosilación (no enzimática o glicación); éstos pueden ocasionar entrecruzamiento entre moléculas (como las proteínas que conforman las membranas celulares) y alterar la función de los tejidos, lo mismo que sus receptores. La glicación también provoca que algunas proteínas adquieran propiedades que no poseían antes para unirse a receptores en las superficies celulares, con lo que estimulan la migración de fagocitos mononucleares.

Medicamentos antiinflamatorios, inmunomoduladores e inmunosupresores

Corticoesteroides

Los glucocorticoides son conocidos por sus múltiples aplicaciones en el área médica, sobre todo para reducir el daño ocasionado por una respuesta inflamatoria excesiva. La potencia de los integrantes de este grupo de medicamentos y las rutas de aplicación son muy diversas, así como sus aplicaciones. Los glucocorticoides se unen a su receptor citosólico, el cual luego de su unión se trasloca al núcleo para actuar como un factor de transcripción que afecta la expresión de diversos genes, lo que resulta en sus efectos antiinflamatorios. La unión del complejo glucocorticoide y receptor modula la vía de transducción de señal; esto provoca en la activación del NF-κB, el factor nuclear de activación de linfocitos T y el activador de proteína 1. Se ha sugerido que los glucocorticoides también pueden tener un efecto en la función celular por medio de la interacción con la membrana de las células, lo cual pudiera explicar los beneficios clínicos que se observan cuando se usan como terapia de pulsos con dosis más elevadas que las necesarias para la saturación de receptores. Como resultado de estos mecanismos se produce disminución de las citocinas, como IL-1, IL-6 y TNF-α, y la disfunción de la quimiotaxis de linfocitos, en la adhesión celular, fagocitosis y anergia de los linfocitos. La linfopenia ocurre como producto de la actividad proapoptótica y la inhibición de la respuesta proliferativa mediada por IL-2. Cuando los glucocorticoides son usados por dosis prolongadas, se suprime la respuesta de anticuerpos y se genera retraso en las respuestas de hipersensibilidad. Esta miríada de defectos inmunológicos hace que los pacientes sean susceptibles a infecciones virales, bacterianas y fúngicas.

Inhibidores de calcineurina

Los inhibidores de calcineurina se unen a las proteínas citoplasmáticas derivadas de la familia de inmunofilinas e inhiben su interacción con calcineurina, la cual es esencial para la activación de la transcripción de IL-2 y la función de los linfocitos T. La ventaja sobre los corticoides es que no afectan la función de neutrófilos y macrófagos, con lo que reducen la susceptibilidad a infecciones. Sin embargo, es pertinente mencionar que estos medicamentos ocasionan un aumento en la frecuencia de las infecciones virales a nivel del tracto respiratorio y de la piel. El efecto adverso más común de los inhibidores de la calcineurina es hipertensión y falla renal; menos comunes, pero más graves, son el incremento en trastornos linfoproliferativos y neoplasias en la piel. Los agentes mejor conocidos de esta familia son ciclosporina, tacrolimus y pimecrolimus.

Agentes citotóxicos

Los agentes citotóxicos se utilizan para el control del crecimiento de las células neoplásicas y el tratamiento ablativo de la médula ósea para trasplante. El medicamento usado con más frecuencia para estas aplicaciones es el agente alquilante ciclofosfamida y los antimetabolitos como metotrexate, micofenolato, azatioprina y 6-mercaptopurina. Otros medicamentos empleados en los trastornos autoinmunes son

sulfasalazina, hidroxicloroquina y leflunomida. Estos componentes interfieren con la síntesis de DNA, el secuestro del ciclo celular y la inducción de la apoptosis. En general, inhiben la proliferación de linfocitos B y T y, por consiguiente, cualquier otra nueva respuesta inmunológica. Cabe mencionar que de acuerdo con la dosis se puede inhibir la respuesta celular de anticuerpos de sensibilizaciones previas. Los efectos que más limitan el uso de estos agentes son toxicidad a nivel de las células hematopoyéticas, desarrollo de citopenias, deterioro de las mucosas y la barrera de la piel. Por lo tanto, las citopenias mencionadas son las que principalmente contribuyen al estado de inmunodeficiencia y susceptibilidad a procesos infecciosos.

Cirugía y trauma

Los procedimientos quirúrgicos y el trauma ocasionan daño de la barrera epitelial y una destrucción celular importante, que da inicio a una respuesta inflamatoria excesiva y al bloqueo de la respuesta inmunológica mediada por células, lo cual provoca el aumento de la susceptibilidad a la sepsis. Los microorganismos contienen en sus superficies PAMP que activan a los receptores de patrones de reconocimiento expresados en las células presentadoras de antígenos y otras células del sistema inmunológico que participan en la producción de citocinas y quimiocinas; esto activa, a su vez, el sistema inmunológico adaptativo.

El daño tisular masivo incrementa la activación de mecanismos proinflamatorios en respuesta a la presencia de productos tóxicos derivados de las células dañadas (DAMP). En esta respuesta inflamatoria los receptores tipo Toll tienen una participación relevante en la activación del sistema inmunológico, lo que la producción de citocinas inflamatorias, sobre todo IL-6 y TNF-α. Si dicha respuesta es intensa, los pacientes de trauma pueden experimentar una respuesta inflamatoria sistémica e incluso una falla multiorgánica. La respuesta inflamatoria observada en pacientes con trauma grave se desarrolla de manera gradual: pérdida de las barreras epiteliales, vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular, activación celular, incremento de la adhesión al endotelio y respuesta neuroendocrina al estrés. De manera paralela, los pacientes afectados se encuentran con inmunosupresión secundaria a la activación no específica, que lleva a un estado de anergia inmunológica debido al aumento del cortisol inducido por el estrés, así como a la pérdida de la barrera epitelial.

La función de los macrófagos luego de una cirugía mayor queda detenida y se renueva hasta cinco días después del evento, aunque en algunos estudios se ha reportado aumento en la secreción de IL-1 e IL-10 posterior a un evento quirúrgico mayor, y se han documentado niveles elevados de monocitos $CD14^{+}CD16^{+}$. Asimismo, se documentó la disfunción de la interacción de los monocitos y los linfocitos T, que ha demostrado ser crucial para el desarrollo de sepsis. La expresión del HLA-DR también se encuentra disminuida en algunos pacientes y se correlaciona de modo directo con la intensidad del evento séptico.

Mediante observaciones en víctimas de trauma se encontró una asociación con el aumento de las concentraciones de citocinas proinflamatorias TNF-α, IL1 e IL-6, cuya participación es relevante en el inicio de cascadas de eventos que desencadenan la falla orgánica múltiple, según se ha demostrado.

Es importante hacer mención especial a los pacientes sometidos a esplenectomía, debido a que son particularmente susceptibles a infecciones por microorganismos encapsulados (sobre todo *Streptococcus pneumoniae*). La mortalidad por sepsis en pacientes esplenectomizados se encuentra entre 50 y 70%, lo que enfatiza la necesidad de evitar este procedimiento siempre que sea posible. En caso de ser un procedimiento electivo, estos pacientes deberán recibir inmunizaciones, por lo menos 2 semanas antes del procedimiento, contra meningococo, *Haemophilus influenzae* y antineumococo (Figura 21-6).

Luz UV, radiación ionizante, altura, hipoxia crónica y vuelos espaciales

Existe una creciente preocupación por los peligros potenciales de la exposición del ser humano a condiciones ambientales adversas y climas extremos, como frío extremo o grandes alturas, e incluso el espacio exterior. En la actualidad se conoce la estrecha relación que existe entre la exposición a la luz solar directa y el incremento del riesgo de cáncer en la piel; sin embargo, también existen condiciones en las cuales la luz solar puede ser de ayuda en diversas patologías, por ejemplo cuando se usa en pacientes con inflamación de la piel por psoriasis. El efecto biológico de la luz solar en la inflamación está mediado por los rayos UV, los cuales inducen la apoptosis de los linfocitos T, la liberación de citocinas tolerogénicas de las células presentadoras de anticuerpos en la epidermis y la diferenciación de los linfocitos Treg.

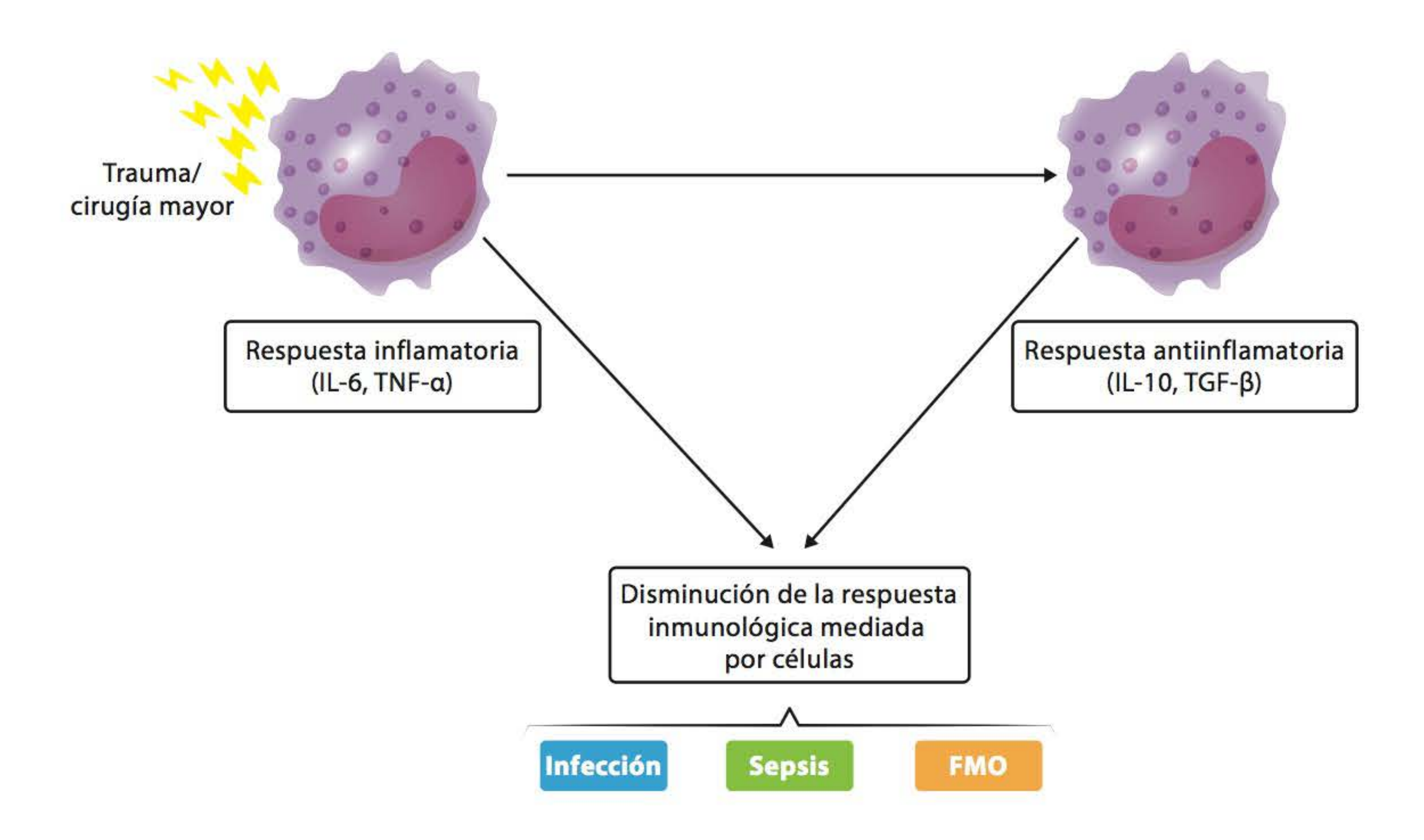


Figura 21-6. Mecanismos de inmunodepresión en pacientes quirúrgicos y de trauma
Después de una cirugía mayor o un traumatismo se produce un estado de inmunodepresión mediado por la respuesta inflamatoria, principalmente por IL-6 y TNF-α. De manera paralela, los pacientes afectados se encuentran con inmunosupresión secundaria a la activación no específica que lleva a un estado de anergia inmunológica, en el que participan principalmente IL-10 y TGF-β, y que incluso puede ocasionar falla multiorgánica (FMO).

Los efectos inmunosupresores de la radiación ionizante afecta todas las líneas celulares mediante la depleción de la médula ósea y la inducción de citopenias. No obstante, aunque la respuesta humoral y la fagocitosis se consideran radiorresistentes, la exposición continua a radiación termina por afectar todas las funciones inmunológicas. Los experimentos en animales con radiación espacial (similar a la que experimentan los humanos durante vuelos espaciales prolongados) han demostrado la sensibilidad de la inmunidad mediada por linfocitos T y la reactivación de infecciones virales latentes. Por otro lado, la hipoxia que se experimenta a grandes altitudes y vuelos espaciales de larga duración puede afectar la respuesta inmunológica por el estrés físico y mental que provocan. Las alteraciones en el ciclo del sueño provocadas por el estrés genera alteraciones en la regulación corticoadrenal e incremento en los niveles de cortisol. En sujetos humanos que han sido modelos de viajes espaciales y de privación del sueño se demostró un incremento en los niveles sanguíneos de citocinas proinflamatorias y supresión de IL-10.

Infección por HIV

Generalidades

Sin tratamiento antirretroviral, la infección por HIV cursa casi siempre a un estadio llamado síndrome de inmunodeficiencia adquirida, caracterizado por linfopenia y susceptibilidad a infecciones por patógenos oportunistas. Se reconoció en 1980 que había cerca de 30 millones de personas infectadas con HIV en todo el mundo; alrededor de la mitad eran mujeres y niños que vivían en África subsahariana. Cerca de 56 000 nuevos casos fueron reportados en Estados Unidos en la última encuesta realizada por la CDC, y la mitad de ellos son personas menores de 25 años.

Virología

El HIV es un virus formado por una cadena de RNA perteneciente al grupo de lentivirus, con tropismo hacia las células $CD4^+$, incluidos linfocitos T y macrófagos. Se han identificado dos tipos, HIV-1 y HIV-2.

Este último es el más prevalente en África y tarda más tiempo entre la infección y el desarrollo de inmunodeficiencia en comparación con el HIV1. El genoma del HIV contiene genes estructurales (*gag*, *pol* y *env*) y seis genes reguladores (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* y *vpu*).

Inmunopatogenia

La infección por HIV inicia con la unión de la proteína gp120 a la molécula CD4 y al receptor de quimiocinas CCR5 en las células blanco. Las células infectadas migran a los ganglios linfáticos, en los que ocurre la replicación inicial y la infección del virus en los linfocitos T. El HIV produce linfopenia mediante los siguientes mecanismos: efecto citopático viral, apoptosis inducida por el HIV, apoptosis inducida por activación inmune inespecífica, autofagia y citotoxicidad de las células infectadas.

La fase aguda de la infección por HIV ocurre entre la primera y la sexta semanas después de la infección; se presentan síntomas inespecíficos como fiebre, mialgias, fatiga y dolores de cabeza. A esto le sigue un periodo de latencia ausente de sintomatología que puede durar hasta 10 años. Sin tratamiento, la cuenta de linfocitos Th $CD4^+$ disminuye de manera progresiva y se presentan infecciones por microorganismos oportunistas; cabe mencionar que se ha documentado la presencia de linfocitos Th $CD4^+$ y Tc $CD8^+$ antiHIV específicos; sin embargo, el virus tiene estrategias de evasión a esta respuesta del huésped. En el periodo clínico los pacientes presentan fiebre, pérdida de peso, diarrea, linfadenopatía e infecciones micóticas y virales en la piel que indican claramente el compromiso del sistema inmunológico. Cuando la cuenta de linfocitos Th $CD4^+$ es menor a 200 células/ml se manifiestan varias infecciones oportunistas, como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, histoplasmosis, toxoplasmosis y coccidioidomicosis. Hay una pequeña porción de pacientes en quienes la enfermedad no progresa y otros que mantienen bajos niveles de HIV (< 50 copias de RNA/ml) sin tratamiento.

A pesar de la significativa reducción de la morbilidad y mortalidad secundaria a la disposición de tratamiento antirretroviral, la infección por HIV continuaba sumando 1.5 millones de muertes anuales en el 2010. La mayoría de las muertes se debe a coinfecciones con *M. tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C y *Plasmodium falciparum*, entre otros. Estos microorganismos suelen ser controlados por la respuesta inmunológica innata y adaptativa; no obstante, a pesar del tratamiento retroviral efectivo, no siempre se restauran los niveles normales de respuesta inmunológica a los patógenos.

En el caso de la respuesta a *Mycobacterium tuberculosis*, para su control se requieren los efectos coordinados de varios tipos celulares, incluidos linfocitos Th y Tc, linfocitos B, macrófagos, neutrófilos, fibroblastos y células gigantes multinucleadas que contribuyen a la formación del granuloma que contiene la infección. En los pacientes infectados por el HIV se altera la respuesta inmunológica a este microorganismo, principalmente por la disminución de linfocitos Th. Tal disminución está asociada con la depleción de los linfocitos Th $CD4^+$ de memoria ($CD27^+CD45RO^+$) que reconocen antígenos de *M. tuberculosis* y el incremento relativo de los linfocitos Tc $CD8^+$ IFN-γ^+. Otras alteraciones en la respuesta inmunológica que favorecen la coinfección por la micobacteria son la regulación negativa de la respuesta inmunológica celular por los linfocitos Treg, así como el deterioro de la respuesta mediada por TNF-α.

La supresión de la replicación del HIV por tratamiento antirretroviral provoca un incremento del número de linfocitos T *naïve* ($CD27^+CD45RA^+$) y linfocitos Th $CD4^+$ de memoria central ($CD27^+CD45RA^-$), lo mismo que el incremento de IFN-γ^+ o linfocitos T polifuncionales al antígeno de la región RD-1 y CFP10. Así, la terapia antirretroviral en pacientes con HIV y tuberculosis se caracteriza por el incremento de la respuesta Th1 al antígeno RD1 de *M. tuberculosis*, con aumento en la producción de IFN-γ, CXCL10, CXXL9 e IL-18.

La coinfección por criptococo en esta población de pacientes se expresa de modo más frecuente como meningitis criptocócica. La susceptibilidad a este microorganismo se debe a que la prominente depleción de linfocitos Th $CD4^+$ en HIV afecta en forma significativa la respuesta inmunológica adaptativa. Las proteínas del HIV también pueden alterar la integridad de la barrera hematoencefálica; el *Tat* produce disrupción de las uniones intercelulares y puede actuar como quimioatrayente para monocitos. El *Gp120* se une a CXCR4 o CCR5, y los cambios en las células endoteliales de la microvasculatura cerebral producen ruptura de las uniones intercelulares y aumento de la permeabilidad de esta barrera. El *Nef* se ha asociado con incremento en la secreción de CCL2; la expresión de CCR5 encontrado también aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

La coinfección por virus de la hepatitis B afecta hasta en 10% a pacientes con HIV. Existe un impacto significativo del HIV en la función hepática relacionada con la infección por el virus de la hepatitis B, aunque es más acelerada y elevada la mortalidad relacionada con falla hepática. Se encuentra en particular un daño en la respuesta de linfocitos T específicos para VHB y hay un incremento en la

apoptosis intrahepática mediada por los linfocitos Tc CD8+ productores de IL-10 infiltradas en el hígado.

El HIV disminuye de manera importante las células Th CD4+ en el tracto gastrointestinal, lo que produce un incremento en la translocación bacteriana, así como la cantidad de LPS circulantes y un aumento en los niveles totales de 16rDNA. Esto produce un nivel bajo de endotoxemia sistémica y activación de la respuesta inmunológica crónica. Conviene mencionar que los LPS activan las células de Kupffer y las células estrelladas hepáticas, las cuales son responsables en mayor medida de la fibrogénesis. Los LPS, en conjunto con IFN-γ, inducen la producción de la quimiocina CXCL10, misma que promueve la activación inmunológica crónica mediante el reclutamiento de linfocitos T activados, monocitos y linfocitos NK en el hígado, lo que promueve la apoptosis y el daño hepático crónico.

En el caso particular de la coinfección con hepatitis C en los pacientes con HIV, existe una elevada tendencia a que presenten hepatitis crónica, así como una acelerada progresión de fibrosis hepática, mayor frecuencia de cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular. Los pacientes con HIV tienen bajos niveles de eliminación de la viremia por VHC en la infección aguda, secundario a los defectos en la respuesta de los linfocitos Th CD4+. También se pierde la respuesta antígeno específica para VHC, lo que disminuye la función de las poblaciones de linfocitos Tc CD8+ específicos en la sangre periférica. Por otro lado, hay aumento de IFN-γ en el hígado; esto promueve un ambiente proinflamatorio en pacientes con HIV coinfectados con VHC. Un estudio *in vitro* demostró que las proteínas go120 del HIV incrementan la replicación del VHC a través de la acción de correceptores del HIV, como CCR5 y CXCR4, por una vía dependiente del TGF-β.

Resumen

Las inmunodeficiencias primarias son desórdenes hereditarios de la función del sistema inmunológico que predisponen a quien las padece a un aumento del número e intensidad de infecciones, y a que se altere la regulación del sistema inmunológico con enfermedades autoinmunes y malignidad. Tienen una frecuencia de uno por cada 2 000 nacidos vivos.

Estas inmunodeficiencias se agrupan en ocho categorías basadas en el principal mecanismo inmunológico alterado. Tales categorías incluyen los defectos de inmunidad específica, que son subdivididos en deficiencias predominantemente humorales o de anticuerpos; deficiencias celulares y deficiencias combinadas que afectan ambos mecanismos, humoral y celular; síndromes bien definidos con inmunodeficiencia; enfermedades de desregulación inmunológica; defectos congénitos de fagocitosis de número, función o ambos; defectos de la respuesta inmunológica innata, desórdenes autoinflamatorios y defectos del complemento.

La deficiencia selectiva de IgA es la inmunodeficiencia primaria más común; la incidencia es uno por cada 300 a 600 nacidos vivos.

Las inmunodeficiencias secundarias se definen como la pérdida de la función inmunológica innata y adaptativa debido a diversos factores extrínsecos, que incluyen agentes infecciosos, medicamentos, enfermedades metabólicas y condiciones ambientales. Dichas inmunodeficiencias se expresan en una amplia variedad de formas de acuerdo con la magnitud de la lesión, el agente irritante, infeccioso o tensionante, y la susceptibilidad del huésped. La restauración de la inmunidad en estos pacientes está condicionada de modo estrecho con el manejo de la condición primaria que la origina o el retiro del agente que la genera.

Las inmunodeficiencias secundarias son más comunes que las primarias. La causa de inmunodeficiencia secundaria más frecuente en todo el mundo es la desnutrición, ya que afecta hasta 50% de la población en algunas comunidades, y la causa más conocida de las inmunodeficiencias secundarias es la provocada por el HIV.

Lecturas sugeridas

Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J , Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C *et al.* Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Comitee for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:1-33.

Bousfiha AA1, Jeddane L, Ailal F, Al Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A *et al.* A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *Journal of Clinic Immunology*. 2013;33(6):1078-87.

Chinen J, Shearer W. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):195-203.

Soresina A, Mahlaoui N, Wolska B *et al.* ESID Registry-Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. 2014;1-9.